

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni hastalığı toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen, genç yaşta başlayan, ataklar halinde seyrederek kronikleşebilen duygu, düşünce, davranış ve bilişsel alanlarda bozulmalar ile kendini gösteren, etkilenen kişinin kişiler arası ilişkilerden ve gerçeklerden uzaklaşarak, kendine özgü bir içe kapanım dünyasında yaşadığı ağır bir ruhsal hastalıktır. İlk antipsikotik ilaç olan klorpromazinin 1950 yılında Fransa'da kullanıma girmesiyle birlikte şizofreni tedavisinde büyük gelişmeler yaşanmaya başlanmış, hastalar bağlandıkları zincirlerden kurtarılmış, topluma kazandırılmaya başlanmıştır (56).

Klorpromazin ve sonrasında geliştirilen diğer konvansiyonel antipsikotik ilaçlar, genellikle potent bir D₂ antagonisti olarak etki gösterirler ve şizofreninin pozitif belirtilerini azaltmakta etkindirler, ancak striatal D₂ blokajı nedeniyle yüksek oranda ekstrapiramidal yan etkiler oluşturlar ve negatif belirtiler ve kognitif fonksiyonlar üzerine etkinlikleri yoktur. Konvansiyonel antipsikotiklerin şizofreninin negatif belirtileri ve bilişsel bozulmalar üzerine etkisinin yetersiz olduğunun ve hatta bu belirtileri daha da kötüleştirdiğinin görülmesi (23) serotonin ve dopamin (DA) antagonisti özelliği bulunan yeni kuşak antipsikotik ilaçlar üzerine yapılan çalışmaları arttırmış ve birçok atipik antipsikotik ardısıra kullanıma girmeye başlamıştır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde atipik antipsikotikler ilk tercih ilaçlar olarak kullanılmaya başlanmıştır. Atipik antipsikotik ilaçların birçoğu D₂ den daha yüksek oranda 5-HT_{2A} antagonizması yaparlar ve klasik tedavilere dirençli hastalarda etkindirler. Bununla birlikte negatif belirtilerin ve kognitif bozuklukların tedavisinde de etkindirler. En önemlisi de atipik antipsikotikler, klinik olarak etkin dozlarında daha düşük oranda ekstrapiramidal semptom (EPS) neden olmaktadır. Güçlü bir 5-HT_{2A} antagonizması ile birlikte zayıf D₂ reseptör blokajının, atipik antipsikotikleri tipiklerden ayırt eden en önemli farmakolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir (56,76,78).

Ancak atipik ilaçlar da tamamen masum değildir. Atipiklerin neden olduğu çeşitli yan etkiler, kilo alımı, hiperlipidemi, EKG bozukluğu, hiperprolaktinemi ve glukoz tolerans bozukluğudur (76). Bu yan etkiler çeşitli oranlarda bu ilaçların kullanımını kısıtlamaktadır. Antipsikotiklerin en önemli yan etkilerinden biri kilo artışıdır (1). Antipsikotikler kilo artışına yol açma yatkınlıkları açısından

farklıdır. Kilo artışı hastanın tedaviye uyumunu azaltması, önemli metabolik, endokrin, kardiyovasküler problemlere yol açması açısından önemlidir (12). Olanzapin, klozapinle birlikte en fazla kilo artışına yol açan “atipik” antipsikotiktir (14). Bazı yazarlara göre, kilo alımı ve buna bağlı olarak ortaya çıkan Vücut Kitle İndeksindeki (VKİ) artış semptomatik iyileşme ile ilişkili olabilir (27).

Beslenme, görme, koku ve tat gibi duyuşal girdileri, geçmişe ait bilgileri, beslenme ile birlikte ortaya çıkan tokluk sinyallerini ve enerji balansını düzenleyen hormonal sinyalleri birleştiren karmaşık bir işlemdir. Periferik peptidler (ghrelin, kolesistokinin(CCK)), hipotalamik nöropeptitler, (Agouti Related Peptid(AGRP), Orexin A, α -Melanosit Stimulating Hormone(α -MSH), Cocaine Amphetamine Related Transcript(CART)), yağ dokusu hormonları (leptin, adiponektin, resistin) ve pankreatik insülin Merkezi Sinir Sistemi'ne (MSS) tesir ederek beslenmeyi etkilerler. Bugüne dek bazı çalışmalar leptin, adiponektin ve ghrelinin ilişkisini araştırmışlar ve sonuçta olanzapinin bu hormonlarda düzensizliğe yol açtığını ortaya koymuşlardır (75,80). Ancak bu konuda yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu çoklu atakları olan, ilaç kullanan kronik şizofreni hastalarında yapılmış olduğu için, uzun süreli ilaç kullanımının sebep olduğu endokrinolojik ve metabolik etkilenmeler ortaya çıkan sonuçları tartışmaya açık hale getirmiştir.

Bu çalışmamızda önceden antipsikotik ilaç kullanım öyküsü bulunmayan ilk atak psikotik bozukluk hastalarında altı haftalık olanzapin tedavisinin ardından psikotik belirtilerdeki iyileşme ile vücut kitle indeksinde ortaya çıkan artışın ilişkisini, ayrıca tedavi sonrasında serum lipid profillerinde ortaya çıkan değişiklikleri ve bu değişikliklerin plazma leptin, CCK ve ghrelin seviyeleri ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

Psikoz terimi DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manuel of Mental Disorder Fourth Edition Text Revision) veya ICD-10 (International Classification of Diseases) tanı kitapçıklarında ayrı bir bozukluk olarak tanımlanmayan bir sendromdur ve pek çok farklı psikiyatrik bozuklukla ilişkili olabilmektedir.

Psikoz, kişinin mental becerilerinin, afektif tepkilerinin ve gerçeği değerlendirme, başkalarıyla ilişki kurma ve duygularını anlama kapasitesinin bozulduğu bir semptomlar kümesidir. Bu semptomların içinde en belirgin olanları sanrılar ve varsanılarla birlikte dezorganize konuşma, dezorganize davranışlardır (103).

Psikozun tanı açısından belirleyici bir özellik olarak kabul edildiği hastalıklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa psikotik bozukluk, şizoafektif bozukluk, sanrılı bozukluk, paylaşılmış psikotik bozukluk, maddeye(ilaca) bağlı psikotik bozukluk, genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluklardır. Bunların dışında, mani, depresyon, bilişsel bozukluklar ve demansda da psikotik belirtiler bulunabilir ancak şart değildir (56,103).

Psikotik semptomlarla birlikte görülen hastalıkların ayırıcı tanısının yapılmasında süre çok önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Şizofreni hastalığının DSM-IV (2) tanı kriterlerinde, süregiden belirtilerin en az 6 aylık bir süre kalıcı olması bir kriter olarak belirtilmişken, şizofreniform bozukluk, semptom süresinin bir aydan uzun ancak altı aydan kısa olması ile şizofreniden ayrılır. Eğer semptomlar bir gün ile bir ay arasında sürüyorsa ve hasta premorbid işlev düzeyine dönebiliyorsa kısa psikotik bozukluktan bahsedilebilir (2,56).

Eğer majör psikotik bulgularla birlikte eşzamanlı olarak manik veya depresif semptomlar da ön planda ise şizoafektif bozukluk uygun tanı olabilir. Eğer bizar olmayan sanrılar şizofreni veya mizaç semptomları olmaksızın en az bir ay süre ile görülürse sanrılı bozukluk tanısı gündeme gelir. Paylaşılmış psikotik bozukluk ender görülen bir hastalıktır ve böyle bir hastada semptomlar başlamadan önce benzer bir psikotik sendromu olan başka bir kişi ile uzun süreli bir ilişki görülür (56).

Psikotik bir hastanın değerlendirilmesi, psikotik semptomların genel tıbbi bir durumun ya da bir madde alımının sonucunda ortaya çıkma olasılığının gözönünde tutulmasını gerektirir. Eğer belirgin sanrı veya varsanıların genel tıbbi

bir durumun doğrudan fizyolojik bir sonucu olduğuna ilişkin kanıtlar mevcutsa, genel tıbbi duruma bağlı psikotik bozukluktan sözedilebilir. Eğer sanrı ve varsanılar, madde entoksikasyonu veya yoksunluğu sırasında veya sonraki bir ay içinde ortaya çıkıyorsa ve ilaç kullanımı bu bozuklukla etiyolojik açıdan doğrudan ilişkiliyse madde kullanımının yolaçtığı psikotik bozukluk düşünülmelidir (56).

Burada psikozun tanı açısından belirleyici belirleyici bir özellik olarak kabul edildiği hastalıkların en önemlisi olan şizofreni ile ilgili bilgi verilecektir.

A. ŞİZOFRENİ

(1) ŞİZOFRENİNİN TARİHÇESİ:

Şizofreni tarihçesinde iki önemli isimden biri olan Emil Kraepelin 1896 yılında erken başlayan, sanrı ve varsanı gibi semptomlar içeren ve süregelen yıkımla giden bir akıl hastalığını "Dementia Praecox" olarak adlandırmıştır. Eugen Bleuler 1911 yılında, bu kavramı yeniden ele alarak, hastalıkta kişinin ruhsal hayatındaki yarılmaların (schisme) önemli olduğunu vurgulamış, erken başlamasının ve bunama ile sonuçlanmasının gerekli olmadığını söyleyerek hastalığa Yunanca "akıl bölünmesi" anlamına gelen "schizophrenia" adını vermiştir (56).

Şizofrenideki heterojenliğin azaltılması, daha homojen alt grupların tanımlanması veya şizofreniyi oluşturan farklı patofizyolojik süreçlerin incelenmesinde, pozitif ve negatif belirtiler araştırmacılara yeni olanaklar sunmuştur. Modern psikiyatride pozitif belirtiler, normalde var olan işlevlerin artmasını ya da çarpıtılmasını, negatif belirtiler ise normal işlevlerin zayıflamasını ya da kaybını temsil etmektedir. Tip 1 (pozitif) ve Tip 2 (negatif) şizofreni kavramlarını ilk kez ortaya atan Crow ve arkadaşları, şizofreninin pozitif ve negatif belirtilere dayanarak iki ayrı sendroma bölünebileceğini ve bu belirtileri oluşturan iki ayrı patolojik süreç olduğunu ileri sürmüşlerdir (26).

(2) EPİDEMİYOLOJİSİ

Şizofreni toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen, erkeklerle kadınların hemen hemen eşit olarak etkilendiği, bekarlarda ve sosyoekonomik durumu zayıf

olanlarda daha sıklıkla (%2,5) görülen bir hastalıktır (23,87). Bozukluk erkeklerde kadınlara göre daha erken yaşlarda başlamaktadır (ortalama başlama yaşı erkeklerde 15-25 yıl, kadınlarda 25-35 yıl).

(3) ETYOLOJİSİ:

Şizofreni etyolojisi üzerindeki görüşler “organik” ve “psikososyal” faktörler olmak üzere iki ana grupta toplanmıştır. Organik faktörler, biyokimyasal, nöropatolojik, nöroanatomik, nöroimmünolojik, nöroendokrinolojik, elektrofizyolojik ve genetik olmak üzere oldukça çeşitlidir.

Günümüzde şizofreni etyolojisinde biyokimyasal ve genetik hipotezlere ilişkin araştırmalar daha fazla tutarlılık göstermektedir. Şizofreninin biyokimyasal temelleri ile ilgili DA, noradrenalin, serotonin gibi nörotransmitterler üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda DA D₂ reseptörleri başta olmak üzere, DAerjik sistemin rolü üzerinde durulmaktadır. Şizofrenide mezolimbik, prefrontal, striatal DAerjik sistemlerin hiperaktivitesi söz konusudur. Ancak DAerjik hiperaktivitenin akut dönem ve pozitif bulgulu şizofreni için daha geçerli olduğu ileri sürülmektedir (23,87). Son yıllarda eksitator bir nörotransmitter olan glutamatın şizofreni hastalığındaki rolüne ilişkin araştırmalar hızla artmaktadır. Bunun nedeni de fensiklidin ve ketamin gibi glutamat antagonistlerinin psikotomimetik etki gösteriyor olmasından kaynaklanmaktadır. N-Metil-D-Aspartat (NMDA) antagonisti ilaçlar da şizofreni hastalığında görülene benzer davranış problemlerine yol açmaktadırlar. Glutamaterjik agonistlerden D-sikloserinin şizofreni tedavisinde etkin olabileceğine dair gözlem notları bildirilmektedir (43).

Hastalık öncesi uyumu bozuk olan, sinsi başlayan, nöroleptiklere iyi cevap vermeyen, negatif belirtileri baskın şizofrenlerde ise kortikal atrofi ve ventriküllerde genişleme olduğunu gösteren veriler vardır. Bazı yayınlarda ise özellikle sol hemisferin prefrontal, hipokampal, amigdala ve parahipokampal bölgelerinde anormallikler olduğu ve bunun genetik gelişimsel bir kusurla ilgili olabileceği varsayımı üzerinde durulmaktadır (23,25,87).

Şizofrenide kalıtımın rolü gösterilmiştir. Ancak kalıtım dışı etkenler de önemlidir. Nitekim, hastaların çoğunun ana-babası şizofren değildir. Tek yumurta ikizlerinde bile %40–50 hastalanmama (diskordans) oranı vardır. Yine de aile

çalışmalarının verilerine göre yakın akrabalar arasındaki hastalanma riskinin normal nüfustan daha yüksek olduğu, akrabalık uzaklaştıkça bu oranın düştüğü görülmüştür (23,87).

(4) KLİNİK ÖZELLİKLERİ:

Şizofrenide genel görünüm ve dışa vuran davranışta, konuşma ve ilişki kurmada, duygulanım, bilişsel yetiler, düşünce ve hareket alanında çeşitli bulgu ve belirtiler görülür.

DSM-IV-TR'ye (2) göre her olguda olması gereken temel özellikler şunlardır:

- A. Karakteristik semptomlar: Bir aylık bir dönem boyunca (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre), bu sürenin önemli bir kesiminde aşağıdakilerden en az ikisinin ya da daha fazlasının bulunması:
- (1) hezeyanlar
 - (2) hallüsinasyonlar
 - (3) dezorganize konuşma
 - (4) ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranış
 - (5) negatif semptomlar, yani affektif donukluk, aloji ya da avolasyon
- B. Toplumsal /mesleki işlev bozukluğu: İş, kişilerarası ilişkiler ya da kendine bakım gibi önemli işlevsellik alanlarından bir ya da birden fazlası, bu bozukluğun başlangıcından beri geçen sürenin önemli bir kesiminde, bu bozukluğun başlangıcından önce erişilen düzeyin belirgin olarak altında kalmıştır.
- C. Süre: Bu bozukluğun süregiden belirtileri en az 6 ay süreyle kalıcı olur. Bu 6 aylık süre, en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre)
- A Tanı ölçütünü karşılayan semptomları karşılamalıdır; prodromal ya da rezidüel semptomların bulunduğu dönemleri kapsayabilir.
- D. Şizoaffektif bozukluğun ve duygudurum bozukluğunun dışlanması: Şizoaffektif bozukluk ve psikotik özellikler gösteren duygudurum bozukluğu dışlanmıştır, çünkü ya (1) aktif-evre semptomları ile birlikte aynı zamanda major depresif, manik yada mikst epizodlar ortaya çıkmamıştır ya da (2) aktif-evre semptomları sırasında duygudurum epizodları ortaya çıkmışsa bile bunların toplam süresi aktif ve rezidüel dönemlerin süresine göre daha kısa olmuştur.

- E. Madde kullanımının/genel tıbbi durumun dışlanması: Bu bozukluk bir maddenin (örn. Kötüye kullanılabilen bir ilaç, tedavi için kullanılan bir ilaç) doğrudan fizyolojik etkilerine ya da genel tıbbi bir duruma bağlı olarak ortaya çıkmamıştır.
- F. Bir yaygın gelişimsel bozuklukla olan ilişkisi: Otistik bozukluk ya da diğer bir yaygın gelişimsel bozukluk öyküsü varsa, ancak en az bir ay süreyle (başarıyla tedavi edilmişse daha kısa bir süre) belirgin hezeyan ya da halüsinasyonlar da varsa şizofreni ek tanısı konabilir.
-

ŞİZOFRENİ TİPLERİ:

DSM-IV-TR'ye göre şizofreninin beş tipi vardır.

1. **Paranoid tip** (Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi)
 - A. Bir ya da birden fazla hezeyan ya da sıklıkla işitme hallüsinasyonlarının olması
 - B. Şunlardan hiçbirinin bulunmaması: Dezorganize konuşma, dezorganize ya da katatonik davranış, donuk ya da uygunsuz affekt.
2. **Katatonik tip** (Aşağıdakilerden en az ikisinin klinik görünümüne egemen olduğu şizofreni tipi):
 - (1) Katalepsi (balmumu esnekliği de içinde olmak üzere) ya da stupor ile belirlendiği üzere motor hareketsizlik
 - (2) Aşırı motor aktivite (açıkça amaçsız ve dış uyaranlardan etkilenmeyen)
 - (3) Aşırı negativizm (hareket ettirmeye yönelik tüm yönermelere açıkça amaçsız bir direnç gösterme ya da hareket ettirmeye yönelik girişimlere karşı rijid (katı) postürü sürdürme) ya da mutizm
 - (4) Postür alma (istemli olarak uygunsuz ya da bizar postürler alma), basmakalıp hareketler, belirgin mannerizmler ya da belirgin grimasın olması ile belirlendiği üzere istemli davranışlarda acayipliklerin olması
 - (5) Ekolali ya da ekopraksi
3. **Dezorganize tip** (Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi):
 - A. Aşağıdakilerin hepsi belirgindir:
 - (1) Dezorganize konuşma
 - (2) Dezorganize davranış
 - (3) Donuk ya da uygunsuz affekt

B. Katatonik Tip için tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

4. Farklılaşmamış tip:

A Tanı ölçütünün karşılandığı semptomların olduğu şizofreni tipi, ancak bu tanı ölçütleri paranoid, dezorganize ya da katatonik tipin tanı ölçütlerini karşılamamaktadır.

5. Rezidüel tip (Aşağıdaki tanı ölçütlerinin karşılandığı şizofreni tipi):

- A. Belirgin hezeyanlar, hallüsinasyonlar, dezorganize konuşma ve ileri derecede dezorganize ya da katatonik davranışın olmaması.
- B. Negatif semptomların ya da A Tanı Ölçütünde sıralanan iki yada daha fazla semptomun daha hafif biçiminin (örn. acayip inanışlar, olağandışı algısal yaşantılar) varlığı ile belirlendiği üzere bu bozukluğun sürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır.

Şizofreninin heterojen bir sendrom olması ve gruplar arasında tam bir ayırım yapmanın güçlüğü nedeniyle hastalığıdaki temel belirtilere göre de bir sınıflandırma teklif edilmiştir. Şizofrenide görülen bu temel belirtiler 'pozitif' ve 'negatif' olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Psikotik semptomları pozitif ve negatif kategorilere ayırarak yapılan tanımlayıcı yaklaşımlar ile klinik, fizyopatolojik ve nörokimyasal süreçler arasında bir bütünlük kurma fırsatı doğmuştur. Pozitif ve negatif belirtiler ve bunlara eşlik eden fenomenler için ayrıntılı kuram Crow'a aittir (25).

Andreasen ve arkadaşları ise hastaları pozitif, negatif ve mikst belirtili şizofreni şeklinde üçe ayırır ve şizofrenlerin %76'sının mikst tip olduğunu söylerler. Andreasen pozitif belirtilerin yüksek kortikal işlevlerden kaynaklandığını, negatif belirtilerin ise beyin yıkımını yansıttığını ve negatif-pozitif ayırımının bizar davranış temelinde birleştiğini ileri sürmüştür. Andreasen pozitif belirtilere bakılmaksızın belirli derecede negatif semptomun olması halinde negatif şizofreni tanısı konması gerektiğini savunur (3,4,5,25). Andreasen'e göre negatif, pozitif belirtili şizofreni tanı ölçütleri şunlardır:

Pozitif Belirtili Şizofreni Tanı Ölçütleri:

1.Aşağıdakilerden en az biri bulunmalıdır.

- a.Belirgin varsanılar
- b.Sanrılar
- c.Yapısal düşünce bozuklukları
- d.Acayip ve dağınık davranışlar

2.Aşağıdakiler bulunmamalıdır.

- a.Alogia
 - b.Affektif küntleşme
 - c.İstenç yokluğu- apati
 - d.Dikkat eksikliği
 - e.Anhedoni-sosyal çekilme
-

Negatif belirtili şizofreni tanı ölçütleri:

1.Aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır.

- a.Alogia
- b.Affektif küntleşme
- c.İstenç yokluğu- apati
- d.Dikkat eksikliği
- e.Anhedoni-sosyal çekilme

2.Aşağıdakiler bulunmamalıdır.

- a.Belirgin varsanılar
 - b.Sanrılar
 - c.Yapısal düşünce bozuklukları
 - d.Acayip ve dağınık davranışlar
-

(5) TEDAVİ:

Farmakolojik, somatik ve psikososyal tedavi yaklaşımları bulunmaktadır. Farmakolojik tedavinin temel unsuru ise antipsikotik kullanmaktır.

ANTİPSİKOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI:

1.Fenotiyazinler

Alifatik yan zincirli:

Klorpromazin, promazin, triflupromazin

Piperazin yan zincirli:

Flufenazin, trifluoperazin, Asetofenazin, perfenazin, proklorperazin

Piperidin yan zincirli:

Tiyoridazin, mezoridazin, piperasetazin

2.Tiyoksantenler

Alifatik yan zincirli:

Klorprotixen, Zuklopentiksol, Flupentiksol

Piperazin yan zincirli:

Tiyotixene,

3.Dibenzoxazepinler

Loxapine

4.Dihidroindolonlar

Molindon

5.Butirofenonlar

Haloperidol, Droperidol

6.Difenilbutilpiperidinler

Pimozid, Penfluridol

7.Atipik nöroleptikler

Sulpirid, Amisülpirid, Risperidon, Klozapin, Olanzapin, Ketiapin, Sertindol, Ziprasidon, Zotepin.

8.DA sistem dengeleyicileri

Aripiprazol

9.Diğerleri

Propranolol, nalokson, α metil-p- tirozin, rezerpin (123).

Klasik Antipsikotikler: Klasik antipsikotiklerin mezolimbik ve mezokortikal sistemlerde antiDAerjik etki sonucu şizofrenik belirtileri yatıştırdığı kabul edilmektedir. Antipsikotik etkinin ortaya çıkmasından DA D₂ postsinaptik reseptör blokajı sorumludur. Bu arada striatal nöronlarda da blokaj oluşur. Bu, 'parkinsonizm' diye bilinen yan etkilere (bradikinezi, rijitide, tremor, maske yüz,

akatizi) yol açar. Kronik antipsikotik kullanımı denervasyon hipersensitivitesine ve sonuçta belirgin hareket bozukluklarının görüldüğü tardif diskinezi tablosuna neden olur. Antipsikotiklerin hipotalamus-hipofiz eksenine üzerine etkisine bağlı olarak gelişen başka bir yan etki de prolaktin salgılamasında artış ve galaktoredir (56,123).

Klasik antipsikotikler şizofren hastaların yaklaşık %70'inde etkilidirler. Bu etki pozitif semptomlar üzerinde belirgin iken birçok hastada negatif semptomlar tedaviye dirençlidir. Hatta bu ilaçların negatif belirtileri artırdığını gösteren raporlar da vardır (23). Buna ek olarak da klasik antipsikotiklere cevap veren hastaların %20-30'u tedavi sırasında relaps gösterirler. Ayrıca hastaların % 80-90'ında EPS ve tedavinin 5-6. yılında %4 oranında tardif diskinezi gelişir. Sonuçta şizofrenik popülasyonun yaklaşık %20'si klasik antipsikotiklerden yarar görmezler (23,123).

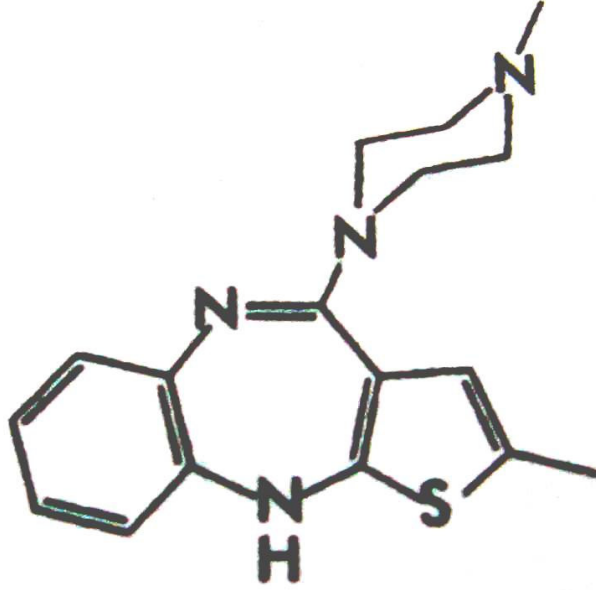
B. OLANZAPİN

Olanzapin molekülü Eli Lilly tarafından geliştirilerek ilk olarak 1990 yılında patenti alınmıştır. Bu molekülün kimyasal yapısının ilk atipik antipsikotik olan klozapine çok benzerlik gösterdiği ve bu nedenle şizofreni, mani ve anksiyete tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür. Şizofreni hastalarında ilk olarak 1995 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Hastalarda 5-30 mg/gün dozunda kullanılmış ve psikotik semptomlarda belirgin bir azalma görülürken düşük oranda ekstrapiramidal yan etkiye neden olmuştur. Sonrasında yapılan haloperidol ile karşılaştırmalı çalışmaları ve plasebo kontrollü çalışmalar neticesinde 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S.Food and Drug Administration-FDA) tarafından onaylanarak gerek Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) gerekse tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır(98).

Olanzapin, thienobenzodiazepin yapısına sahip olup bir dibenzodiazepin ilaç olan klozapine kimyasal olarak benzerlik göstermektedir. Kimyasal adı "2-metil-4-(4-metil-1 piperazinil)-10H-thieno[2,3b][1,5]benzodiazepin" dir. Klozapin molekülüne olan kimyasal benzerliği nedeni ile çok yaygın bir reseptör profiline ($D_2, D_3, D_4, D_5, 5-HT_2, H_1, \alpha_1$) yüksek affinite ile bağlanma gücüne sahiptir(98).

(1) FARMAKOLOJİK PROFİL

Olanzapin ile yapılan in vitro ve prelinik çalışmalar belirgin bir antipsikotik etki ile birlikte düşük ekstrapiramidal semptom oluşturma riski olduğunu göstermektedir. Düşük EPS geliştiriyor olmasının muhtemel bir nedeni DA reseptörlerine nonselektif olarak bağlanıyor olmasıdır. Klasik bir antipsikotik ilaç olan haloperidolün D_2/D_1 bağlanma oranı 25:1 iken bu oran klozapinde 0.7:1, olanzapinde ise 3:1 olarak görülmektedir. Diğer bir muhtemel mekanizma da, olanzapinin kronik uygulama sonrasında ventral tegmentumdan limbik alanlara uzanan A10 DAerjik nöronlarının ateşleme hızını azaltmasına rağmen nigrostriatal yolda bulunan A9 nöronlarının üzerinde belirgin bir inhibitör etkisinin bulunmamasıdır.



SEKİL 2-1: Olanzapinin kimyasal yapısı

Gerek klozapinin, gerekse olanzapin ve diğer bütün atipik antipsikotiklerin diğer bir ortak farmakolojik etkisi de 5-HT₂ reseptör antagonizmidir. Serotonerjik nöronların nigrostriatal DAerjik nöronlar üzerindeki feedback etkisi nedeni ile 5-HT₂ blokajının DA antagonizminin neden olduğu EPS'ları azalttığı düşünülmektedir. Yapılan radioreseptör bağlanma çalışmalarında olanzapinin 5-

HT_{2A} ve 5-HT_{2C} üzerine yüksek affinitesi bulunurken, 5-HT₃ e orta derecede affinite göstermektedir. 5-HT₁ alttiplerine ise çok düşük affinitesi bulunmaktadır.

Olanzapinin çok geniş bir reseptör etki spektrumu bulunmaktadır. Her ne kadar in vitro çalışmalarda olanzapin muskarinik M1–5 reseptörlerine yüksek affinite ile bağlandığı gösterilmekte ise de klinik uygulamalarda çok nadiren klinik olarak belirgin antikolinergik yan etkiler görülmektedir. α_1 antagonizmi ortostatik hipotansiyon etkisine neden olurken H₁ antagonist özelliği nedeni ile de sedasyon ve iştah artışına neden olduğu düşünülmektedir. α_2 , β adrenerjik, H₂, nikotinik, Gamma-aminobütirik asit (GABA), opioid, sigma ve benzodiazepin reseptörlerine ya çok az affinite göstermektedir ya da hiç yoktur (23,56,87,98,123).

(2) FARMAKOKİNETİK VE DAĞILIM

Olanzapin oral alımı takiben hızlı bir şekilde emilir. 4–6 saatte plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Emilimi yemeklerden etkilenmez ve alınan dozun yaklaşık %40'ı ilk geçiş eliminasyonuna uğrayarak sistemik dolaşıma geçemez.

Halen mevcut iki biyoeşdeğer oral formu bulunmaktadır: tablet ve ağızda çözünen tablet. Çözünen tabletler ağızda yaklaşık 1 dakika içinde tamamen çözünmektedir ancak emilim için yutulması zorunludur. %57 si idrarla atılırken %30 u feçesle atılmaktadır. %93 oranında proteinlere bağlanmaktadır. Öncelikle albumin ve α_1 -asit glikoproteine bağlanır. Birçok farklı metaboliti bulunur ancak sıklıkla 10-N-glukoronid (FM03) ve 4'-N-desmetil-olanzapin (Sitokrom P450(CYP)-1A2) ve 2-hidroksimetilolanzapin'e (CYP-2D6) metabolize olur. En önemli metabolizma yolu CYP-1A2 dir. Yarılanma ömrü 36 saattir.

Kadınlarda ve yaşlılarda klirensi azalmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre klirensi %25-30 daha azdır. Yaşlılarda da gençlere oranla klirensi %30 daha azdır ve yarılanma ömrü de yaklaşık %50 daha uzamıştır. Gerek karaciğer ve gerekse böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda olanzapin dağılımında bir değişiklik ortaya çıkmamaktadır ve bu nedenle her iki grup hastada da doz ayarlaması gerekmemektedir (56,98).

(3) ETKİ MEKANİZMASI

Olanzapinin şizofreni tedavisindeki etki mekanizmasını değerlendirirken bu hastalığın kesin olarak açıklanmış bir etiyoloji ve patofizyolojisi olmadığını da gözönünde bulundurmak gerekmektedir. Ortaya atılan birçok nörokimyasal hipotezde serotonerjik, DAerjik, glutamaterjik, GABAerjik ve diğer sistemlerdeki anormallikler araştırılmıştır. Şizofreni etiyolojisindeki bu rudimenter sayılabilecek bilgi dağarcığımıza rağmen kabul edilmiş olan antipsikotik ilaçların hemen hepsinin DAerjik sistemi etkilediği ve büyük oranda da D₂ reseptör antagonisti oldukları da bir gerçektir. Ancak konvansiyonel antipsikotiklerle yeni kuşak atipik antipsikotik ilaçların D₂ affiniteleri birbirlerinden çok farklıdır. 'Atipik' kavramının kullanılmasının en önemli nedenlerinden bir tanesi de olanzapinin de içinde bulunduğu bu kuşak ilaçların, serotonerjik sistemde 5-HT reseptörlerine bağlanma özelliği, glutamat nörotransmisyonu üzerine olan etkileri, ve hatta belki de nöroprotein nörotransmitterler üzerine olan etkileri vasıtasıyla şizofreni sendromunun farklı yönlerini tedavi ediyor olmasıdır.

Atipiklik mekanizmasının araştırılması esnasında 5-HT_{2A}/DA blokaj oranı önemli bir yer tutmuştur. Bu oran ne kadar yüksek ise atipiklik o kadar belirgin olarak kabul edilmektedir. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda olanzapinin 5-HT_{2A} reseptörlerini D₂ reseptörlerine oranla daha yüksek miktarda bloke ettiği gösterilmiştir. Yapılan bir Pozitron Emisyon Tomografi (PET) çalışmasında çok geniş bir doz aralığında olanzapinin 5-HT_{2A} reseptörlerinin %95 ini bloke ettiği, bunun yanında D₂ reseptörlerini ise doza bağımlı şekilde bloke ettiği gösterilmiştir (58).

Gerek klozapinin gerekse olanzapinin atipik etkinliğinin temelinde multi reseptör blokaj özelliği bulunması önemli bir unsur olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında birçok nörotransmitterin farklı reseptör alttıpleri de bulunmaktadır. DA'nın iki temel alt grup altında sıralanan 5 reseptör tipi bulunmaktadır. (D₁ ve D₅; D₂, D₃, D₄) bu reseptörler beyinde birbirlerinden farklı bölgelerde yoğunlaşmaktadırlar ve bu yoğunlaşma nedeni ile olanzapin gibi moleküller farklı bölgelerde etkinlik oluşturarak şizofreni semptomlarını tedavi ederken hareket bozukluklarına yol açmamaktadır.

Son yıllarda eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatın şizofreni hastalığındaki rolüne ilişkin araştırmalar hızla artmaktadır. Bunun nedeni de

fensiklidin ve ketamin gibi glutamat antagonistlerinin psikotomimetik etki gösteriyor olmasından kaynaklanmaktadır. NMDA antagonisti ilaçlar da şizofreni hastalığında görülene benzer davranış problemlerine yol açmaktadırlar. Glutamaterjik agonistlerden D-sikloserinin şizofreni tedavisinde etkin olabileceğine dair gözlem notları bildirilmektedir(43). Glutamaterjik ajanların verilmesi hastalardaki negatif ve kognitif semptomlar üzerinde belirgin bir iyileşme sağlarken pozitif semptomlar üzerine etkisiz oldukları gösterilmiştir. 2002 yılında Goff ve arkadaşları (42) yaptıkları MRS çalışması sonucunda konvansiyonel antipsikotik tedaviden olanzapine geçiş yapan hastalarda serum glutamat seviyelerinin kabul edilebilir seviyede yükseldiğini ancak beyin glutamat düzeylerinin değişmediğini saptamışlardır. Ancak yapılan daha ileri incelemelerde, negatif semptomlarında belirgin iyileşme görülen hastaların beyinlerindeki glutamat seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir.

Nörotensin nöropeptinin de şizofreni hastalığının patofizyolojisinde rol oynuyor olabileceği değerlendirilmiştir. Nörotensinin şizofreni etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen diğer nörotransmitterler ile yakın anatomik birlikteliği vardır. Bununla birlikte deney hayvanlarında antipsikotik tedavi sonrasında beyindeki nörotensin seviyelerinde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Santral olarak uygulanan nörotensin ile antipsikotikler benzer etkiler göstermektedirler. Fare deneylerinde beyin dokusunda olanzapin uygulanması sonrasında nörotensin mRNA sında artış olduğu bildirilmiştir. Ancak bu artış haloperidol uygulaması sonrası görülmemektedir (98).

Şizofreni hastalarındaki psikotik dönemlerin tedavisindeki etkinliği gösterilmiş olan olanzapinin DA, serotonin, glutamat ve nörotensin üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bunların içinde DA üzerine olan etkisi antipsikotik etkinlik için zorunlu bir etki olarak gösterilirken bilinen ve bilinmeyen diğer nörotransmitter ve nöropeptiler üzerinden olan etkileri de bu ilacın geniş bir etki spektrumuna sahip olmasını ve belki de yan etki spektrumunu açıklamaktadır.

(4) ENDİKASYONLARI

Orijinal endikasyonu psikotik bozuklukların tedavisi olan Olanzapin FDA tarafından şizofreni ve bipolar mani tedavisinde onay almıştır. Piyasaya

sürülmesinin ardından diğer bazı psikiyatrik hastalıklarda da kullanım alanı bulmuş ve çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Şizofreni

Yapılan ilk çalışmada şizofreni hastalarında 10 mg/gün olanzapinin objektif derecelendirme skalalarında plaseboya oranla istatistiksel olarak belirgin bir etki gösterdiği belirtilmiştir (10). Yapılan diğer çalışma da doz aralığını belirlemeye yönelik 5,10 ve 15 mg olanzapinin 15 mg haloperidolle karşılaştırıldığı çalışmadır. Bu çalışmada da 10 ve 15 mg olanzapin dozlarının ve haloperidolün plaseboya oranla belirgin derecede iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (11). Daha sonra yapılan bazı çalışmalarda olanzapinin bazı hasta gruplarında haloperidolden daha etkin olduğu (112) gösterilmiştir. Bu ve benzeri çalışmaların sonucunda olanzapin şizofreni tedavisinde kullanıma girmiş, negatif semptomlar ve kognitif semptomların tedavisinde haloperidolden daha etkili olduğu gösterilmiş, daha az hareket bozukluğu yan etkisi ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Böylece şizofreni tedavisiyle uğraşan psikiyatristlerin eline iyi bir alternatif olarak sunulmuştur. FDA tarafından 18-65 yaş aralığında endikasyon almış olan olanzapinin gerek adolesanlarda kullanımına ilişkin, gerekse yaşlı hastalarda ve alzheimer tipi demans hastalarında ortaya çıkan ajitasyonda kullanımına ilişkin yapılmış olan çalışmalarda, adolesan çağda erişkinlere benzer doz aralığında etkin bir tedavi olduğu ve yaşlı hastalarda ajitasyon delüzyon ve halüsinasyonların tedavisinde 5-10 mg gibi düşük dozların plaseboya oranla anlamlı derecede üstünlük gösterdiği belirtilmiştir (36,105).

Mani

Atipik antipsikotikler kullanıma girmeden önce mani durumlarında ortaya çıkan ajitasyon, eksitasyon ve hatta maniye bağlı psikotik semptomların tedavisinde klasik antipsikotikler etkin olarak kullanılmaktaydı. Klozapin kullanıma girdikten sonra klasik antipsikotik tedavilere ve duygudurum düzenleyicilere yeterli yanıtın alınamadığı olgularda etkin olarak kullanılmaya başlandı. Şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda olanzapinin haloperidole karşı birçok ölçümde daha üstün sonuçlar göstermesi, bu ilacın mani tedavisinde de kullanılabilmesinin temelini oluşturmuştur. Bunun üzerine olanzapinin bipolar mani hastalarındaki etkinliği ve güvenilirliğini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların

sonucunda olanzapinin mani semptomlarında ve hatta manide görülen psikotik semptomların tedavisinde etkili olduğu gösterilerek FDA tarafından da mani tedavisinde onay almıştır. Dozları şizofrenide kullanılan dozlara benzerlik göstermektedir. Akut manide ajitasyonun dindirilmesinde intramusküler formu da kullanılmaktadır (72).

Depresyon

Şizofreni hastalarında sıklıkla depresyon semptomları görülmektedir. Tipik antipsikotiklerin kullanımı da sekonder depresyona neden olmaktadır. Depresyonun tedavisinde birincil olarak SSRI lar, trisiklik antidepresanlar ve SNRI lar kullanılmaktadır. Ancak bazı hastalar bu tedavilere yeterli yanıt verememektedirler. Böyle durumlarda güçlendirme stratejileri kullanılarak tedaviye lityum, l-tiroksin, ve diğer ilaçların eklenmesi denenmiştir. Shelton ve arkadaşlarının (99) 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada fluoksetin ve olanzapin kombinasyonunun her ikisinin tek olarak kullanımına göre belirgin derecede daha yüksek iyileşme oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Bunun yanında bir de psikotik özellikler taşıyan majör depresif bozuklukların tedavisinde olanzapin etkin olarak kullanılabilmektedir (98).

(5) YAN ETKİLER VE TOKSİKOLOJİ

Olanzapin ile yapılan ilk prelinik çalışmalarda klasik nöroleptiklere oranla daha düşük seviyede ekstrapiramidal sistem yan etkisine ve parkinsonizme neden olduğu gösterilmiştir. EPS da ortaya çıkan bu azalma klasik nöroleptiklerin kullanımını kısıtlayan en önemli sorunlardan birisi olan tardif diskinezinin ortaya çıkma riskini de azaltmaktadır. Bugüne kadar atipik antipsikotiklerle ilgili biriken bilgilerimiz sonucunda haloperidole oranla 10 ile 15 kat arasında daha az tardif diskineziye yol açtığını bilmekteyiz. Bunun yıllık oranı olanzapinle tedavi edilen hastalarda %0.52 lerce kalırken bu oran haloperidol kullanan hastalarda %7.45 olarak görülmektedir (9).

Sedasyon tedavinin ilk başlangıcında önemli bir yan etki gibi görülürken tedavinin ilerleyen aşamalarında bu etkiye karşı tolerans gelişmektedir. Uzun dönemli tedavide sedasyon yapma insidansı %15 olup haloperidol ile aynıdır. Antikolinergik yan etkiler çok nadir görülmektedir ve nadiren tedaviyi bırakmayı

gerektirir. Bazı hastalarda karaciğer enzimlerinde orta derecede yükselme yapabilmektedir ancak nadiren tedavinin kesilmesini gerektirir ve zaman içinde normal değerlere döner. Prolaktin yükselmesi tedavinin ilk başlangıcında görülür ve risperidon veya klasik antipsikotiklerde olandan çok daha düşüktür. Olanzapin, klozapin kullanımına bağlı agranülositoz geçiren hastalarda bile hiçbir şekilde agranülositoza neden olmaz. Klinik çalışmalarda ve hayvan çalışmalarında QT_c uzaması bildirilmemektedir. Klinik öneme sahip kardiyovasküler etkileri çok azdır (98).

Olanzapin tedavisinde görülen en önemli yan etki kilo alımıdır. Bu çok ciddi bir problemdir, çünkü zaten genel popülasyona göre obezite oranı daha fazla olan şizofreni popülasyonunda tedaviye uyumu azaltan ve hastalığın tekrarlama riskini arttıran bir yan etkidir. Atipik antipsikotik ilaçlarla birlikte nörolojik yan etkilerin en aza indirgenmiş olması, bütün dikkatlerin metabolik yan etkiler üzerine odaklanmasına neden olmuştur. Allison ve arkadaşlarının (1) 1999 yılında yaptıkları metaanalizde 81 çalışmanın verileri derlenmiş ve 10 haftalık antipsikotik tedavi sonrasında klozapin (4.45 kg) ve olanzapin (4.15 kg) en fazla kilo alımına yol açan antipsikotikler olarak gösterilmiştir. Hastaların %30-%50 si vücut ağırlıklarının %7 sinden fazla kilo alımı göstermektedir. Tedavi öncesi kilosu düşük olanlar ve tedaviye iyi yanıt verenler daha fazla kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur.

Kilo alımı ile birlikte başka metabolik yan etkiler de bildirilmiştir. Klozapin ve olanzapin tedavisine bağlı olarak hiperglisemi, glukoz tolerans bozuklukları, hiperlipidemi, diyabet ve diyabetik ketoasidoz bildirilmiştir. 2002 yılında Koller ve Doriswamy (63) olanzapine bağlı ortaya çıkan diyabet ve hiperglisemiye ilişkin yayınlanmış olan yazıları derlemişlerdir. Toplam 289 hastanın 225'i (%78) yeni ortaya çıkan diyabet iken 100 (%35) hastada ketozis veya asidozis tespit edilmiş ve bu vakalardan 23 (%8) tanesi ölüm ile sonuçlanmıştır. Olguların büyük çoğunluğu tedavinin ilk 6 haftasında ortaya çıkmıştır. Yine olguların birçoğu tedavinin ilk ayı içinde ve kilo alımından bağımsız olarak ortaya çıkmıştır. Çalışmanın sonucunda yazarlar olanzapin ile diyabetin ortaya çıkışı veya kötüleşmesi arasında nedensel bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada da Ondört haftalık prospektif randomize kontrollü bir çalışmada klozapin, olanzapin, risperidon ve haloperidol alan şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastaları karşılaştırılmış ve olanzapin kullanan hastalarda tedavinin 14.

haftasının sonunda glisemi seviyesinde diğer gruplara göre anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada serum glukoz seviyeleri ile kilo alımı arasında ilişki bulunamamıştır (71).

Olanzapin ile birlikte görülen diğer bir metabolik yan etki de kilo alımının beraberinde getirdiği hiperlipidemidir. Yapılan büyük boyutlu bir çalışmada olanzapinin hiperlipidemi riskini ilaç kullanmayan kontrol grubuna oranla 5 kat, konvansiyonel antipsikotiklere oranla ise 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (64).

Sonuç olarak olanzapin düşük EPS ve tardif diskinezi riski nedeni ile iyi tolere edilen bir antipsikotiktir. Kilo alımı sıklıkla görülen bir yan etki olup gerek hasta tarafından gerekse klinisyen tarafından tedavinin kesilmesindeki en önemli etkilere birisidir. Bu nedenle hastalar tip 2 diyabet ve hiperlipidemi gelişimi açısından yakından takip edilmelidir.

(6) İLAÇ-İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Olanzapin, CYP1A2 tarafından oksidasyon veya glukuronidasyon yolu ile metabolize edilmektedir. Bu nedenle bu yolak üzerine etkili olan diğer ilaçlar olanzapin metabolizmasında değişikliklere neden olur.

Fluvoksamin CYP1A2 nin iyi bilinen bir inhibitörüdür ve olanzapinin maksimum konsantrasyonunda (Cmax) %84 artışa neden olmaktadır. Ancak gerek olanzapinin gerekse metaboliti olan 4'-N-desmetil-olanzapin'in yarı ömürlerinde bir değişiklik olmaması, fluvoksaminin olanzapinin ilk geçiş metabolizmasını inhibe ettiğini düşündürmektedir. Fluoksetin ve imipramin de olanzapinin maksimum konsantrasyonunda (Cmax) %15 e varan artışlara neden olmaktadır.

CYP1A2'yi indükleyen ajanlar ise sistemik dolaşımdaki olanzapin miktarını azaltmaktadırlar. Karbamazepin, olanzapinin hem Cmax'inde hem de yarı ömründe belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Sigara kullanımı da 1A2 yi indüklemek suretiyle olanzapinin klirensini artırır.

Yapılan in vitro çalışmalarda olanzapinin CYP1A2, 3A, 2D6, 2C9 veya 2C19 u inhibe etmediği, aminofilin, diazepam, alkol, warfarin, biperiden veya lityumun dağılımını etkilemediği gösterilmiştir (18).

(7) SONUÇ

Olanzapin, 1997 yılında FDA tarafından şizofreni tedavisinde kullanımı onaylandıktan sonra, konvansiyonel antipsikotiklerle elde edilen sonuçları bir basamak ileri götürmüştür ve artık mani tedavisinde de onaylanmıştır. Distoni, parkinsonizm ve tardif diskinezi gibi yan etkilerin düşük olması, kronik şizofreni hastalarında daha yaygın bir kullanım alanı bulmasına yardımcı olmuş ve hastaların daha erken evrede tedavi olmalarını sağlayarak, şizofreni hastalarında tedavisiz geçen süreyi ve psikotik atakların sayısını azaltmıştır.

Ancak olanzapin kullanımı sonrası ortaya çıkan metabolik yan etkiler ve kilo alımı şu anda üzerinde yoğun araştırmalar yapılan bir konudur ve gerek patofizyoloji gerekse koruma maksatlı çalışmalar hızla artmaktadır.

C. BESLENMENİN VE İŞTAHIN NÖRAL VE METABOLİK KONTROLÜ

(1) HOMEOSTATİK SİSTEMLER

İnsanlar optimum büyüme ve gelişmeyi sağlayabilmek için birçok farklı besin türünü belirli bir denge içinde tüketmelidirler. Çeşitli vitaminlerin, minerallerin ve suyun tüketiminde iyi bilinen çeşitli bilinçdışı mekanizmalar rol oynamaktadırlar. Protein, karbonhidrat ve yağ tüketiminde rol oynayan mekanizmaların aydınlatılabilmesi için ise hala yoğun bir uğraş gösterilmektedir.

Su alımını stimüle eden üç önemli mekanizma bulunmaktadır:

1. Kardiyovasküler sistemdeki baroreseptörlerden beyin sapına uzanan nöral girdiler,
- 2.Önbeyinde bulunan osmoreseptörleri etkileyen kanda bulunan osmolitler,
- 3.Subfornikal organda bulunan anjiyotensin reseptörlerini etkileyen kanda bulunan endokrin uyarılar.

Su alımını düzenleyen mekanizmalar sadece uyarıcı mekanizmalardan ibaret değildir. Hipovolemi ve anjiyotensin tarafından uyarılma sonucunda alınan su henüz daha absorbe edilmeden, osmotik dilüsyon sayesinde fazla miktarda su tüketimi de engellenmektedir. Vücutta bulunan fazla su ise aynı mekanizmaların düzenlediği vasopressin salınımı sayesinde vücuttan atılmaktadır.

Ancak susuzluğun aksine açlık hissi direkt olarak kalori eksikliğinin bir göstergesi değildir, çünkü vücuttaki hücrelere metabolizmalarını devam ettirebilmeleri için gerekli olan enerji genellikle beslenmeden bağımsız, sürekli olarak sağlanmaktadır. Hayvanlara besleyici ve lezzetli bir yemek sunulduğu zaman eğer çok yakın zamanda bir yemek yememişlerse, önceki yemeklerinden kaynaklanan tokluk sinyalleri henüz daha mevcut olsa bile yine de bu besini tüketirler.

Bir yemek sonrasında tokluk hissinin oluşmasında çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Mide duvarında bulunan gerilim reseptörlerinin tespit ettiği gastrik distansiyondan kaynaklanan tokluk sinyalleri vagus siniri aracılığı ile nuc.Tractus solitarius (NTS) ve beyin sapındaki area postrema bölgesine ulaşır. Buradan da bekleneneği üzere vagus siniri harap edilen hayvanların çok fazla yedikleri tespit edilmiştir. Beslenme esnasında salgılanan CCK de gastrik vagal sinyalleri kuvvetlendirerek abartılmış bir tokluk yanıtının oluşmasına yardımcı olur. Ancak bu sinyaller mide içindeki besinin hacmini yansıtır. Henüz daha midedeki besin içeriğini ve kalori miktarını yansıtan bir belirteç tespit edilememiştir.

Karaciğerde ve muhtemelen ince barsaklarda alınan kalenin miktarına bağılı olarak vagus sinirinin bir başka dalı ile ortaya çıkan bir diğerk tokluk sinyali ise beslenme sonrası pankreastan salgılanan insülinin varlığında ortaya çıkmaktadır. İnsülinin tokluk sinyallerini beyin üzerindeki direkt etkisi ile ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Bu nedenle mide boşalmasını takiben hemen tokluk hissi yok olmaz, bunun yerine alınan besin miktarına bağılı olarak gastrik distansiyonun oluşturduğu tokluk hissi postgastrik sinyaller ile yer değiştirir (13).

Beslenme ile vücut kitlesi de yakın ilişki içinde gibi görünmektedir. Vücut kitlesinde ortaya çıkan değişiklikler adipoz dokudaki kalori depolarında ortaya çıkan değişikliklerin bir göstergesidir. Bu depolar besin yoksunluğu döneminde kullanılarak hücre fonksiyonlarının devamı için gerekli olan enerjiyi sağlamaktadır. Adipoz dokudan adiposit hücrelerinin boyutları ile doğru orantılı olarak salgılanan bir protein olan leptin, direkt olarak beyine inhibitör sinyaller göndererek tokluk hissinin ortaya çıkarmaktadır. Bir insan ne kadar şişman ise o kadar fazla leptin salgılanmaktadır ve beslenme o derecede inhibe edilmektedir. Leptin reseptörleri hipotalamusta bulunup, uyarıldıkları zaman beslenmeyi azaltırlar (19).

(2) İNSANLARDA BESİN SEÇİMİNİN UZUN DÖNEM REGÜLASYONU

Serbest yaşayan insanlarda beslenmeyi etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Fizyolojik ve genetik yapı, endojen ve ekzojen faktörler, sosyokültürel faktörler, geçmiş tecrübeler, çevresel koşullar, beden imgesi, geleceğe dair beklentiler bunlardan bazılarıdır.

Erişkin insanlarda beden ağırlığının çoğunlukla göreceli olarak sabit olması, vücut ağırlığının bir şekilde regüle edildiğinin göstergesidir. Vücut ağırlığını sabit olarak kalabilmesi için alınan enerji miktarı ile harcanan enerji miktarının dengeli olması gerekmektedir. Harcanan enerjiye göre beslenme düzenlenebileceği gibi, alınan besine bağlı olarak harcanan enerji de düzenlenebilir. Her ne kadar her ikisi de mümkün gibi görünmekteyse de elimizdeki kanıtlar daha ziyade düzenlemenin alınan enerjiye göre yapıldığını düşündürmektedir.

Alınan besindeki enerji, üç önemli besin kaynağı olan karbonhidrat, yağ ve proteinlerin oksidasyonu ile alkolden elde edilmektedir. Bu kaynakların hepsinden elde edilen enerjinin toplamı alınan toplam enerjiyi ortaya çıkarır. Düzenleyici mekanizmalar aracılığı ile alınan toplam enerji düzenlenebileceği gibi bu komponentlerin herhangi birine özel düzenleyici mekanizmalar da bulunabilir.

Kısa dönemde beslenmeyi etkileyen en önemli iki faktör, bir defada yenilen yemeğin miktarı ile iki yemek arasında geçen zaman, yani yeme sıklığıdır. Serbest beslenme olanağına sahip olan deney hayvanlarında bir defada tüketilen besinin miktarı bir sonraki yeme zamanını belirlemektedir. Aynı şey serbest beslenme imkânına sahip insanlarda da görülmektedir. Yani her istediği zaman yemek yeme imkânına sahip olan insanlarda yenilen yemeğin hacmi, bir sonraki yemeğin zamanını belirlemektedir. Buna '*postprandiyal ilişki*' denmektedir. Ancak insanların yeme zamanları günlük hayat uğraşları ve iş temposu nedeni ile kısıtlı olduğu için insanlarda bir önceki yemekten sonra geçen süre yenilecek yemeğin miktarını etkilemektedir ve kısa dönem beslenmenin birincil belirleyicisi haline gelmektedir. Buna da '*preprandiyal ilişki*' denmektedir (13). Yemeye başladığı anda midede bulunan rezidüel besin miktarı da alınacak besinin miktarını ters yönde etkilemektedir. Ancak bu etki besin içeriğine göre değişiklik göstermektedir. Yemek öncesi mide içeriğinin alınacak besin miktarını azaltmasında en önemli rolü mide içeriğinde bulunan proteinlerin oynadığı düşünülmektedir. Dolayısıyla

rezidüel hacimde kalan protein miktarı ne kadar yüksekse, bir sonraki yemekte alınacak besin miktarını o kadar azaltacaktır (29).

Beslenmenin uzun dönemde regülasyonunda genetik faktörler önemli bir rol oynamaktadır. Bu konuda yapılan ikiz çalışmaları sonrasında genetik özelliklerin alınan besinin içeriğinin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (106). Bu da hem direkt olarak alınan besinin içeriğinin belirlenmesinde, hem de indirekt olarak yemek öncesi mide rezidüel besin miktarının ve bu içeriğe midenin verdiği yanıtın belirlenmesinde genetik yapının önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

(3) BESİNLERİN TAT, KOKU, GÖRSEL İMAJI GİBİ DUYUSAL GİRDİLERİNİN BEYİNDE ALGILANMASI VE BUNUN BESLENMENİN KONTROLÜ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ

Primatlarda primer tat korteksinde tatlı, acı, ekşi, tuzlu ve umami(protein) tatları için özelleşmiş nöronlar bulunmaktadır. Primer tat korteksinde bulunan bu nöronlar alınan besinin tadının belirlenmesini sağlarken, bu durum açlık veya tokluktan etkilenmemektedir. Bunun aksine orbitofrontal kortekste yer alan sekonder tat korteksinde bulunan çeşitli nöronlar sadece açken alınan besinin tadı ile uyarılabilmektedir. Bu nöronlar alınan tadın ödüllendirici etkisini ortaya çıkarmaktadırlar. Örneğin aç bir insanı tamamen glukoz ile doyurursak, orbitofrontal kortekste tat nöronlarının tatlı uyarısına verdikleri yanıt minimuma indirecektir. Yine orbitofrontal kortekste bulunan nöronlarda koku girdileri de tat girdileri ile eşleşerek aroma hisssini ortaya çıkarmaktadır. Aynı şekilde görsel girdiler de tat duyusu ile eşleştirilmektedir.

3 tane kraniyal sinir tarafından (facial, glossofaringeal ve vagus sinirleri) taşınan tat girdileri öncelikle medullada bulunan NTS'un rostral bölümüne gelir. Buradan monosinaptik bağlantı ile talamik tat çekirdeği olan ventralposteromedial nükleusun parviselüler bölgesine iletilir. Buradan da primer tat korteksi olan frontal operculumun rostral parçası ve hemen yanındaki insulaya iletilir. Kaudolateral orbitofrontal kortekste, primer tat korteksinin hemen birkaç milimetre önünde sekonder tat alanı tespit edilmiştir. Bu korteksin girdileri ise öncelikle primer tat korteksinden olmakla birlikte amigdala, substantia innominata, rhinal

sulcus ve çevreleyen orbitofrontal korteksten de bilgiler almaktadır. Bu yollar aracılığı ile visseral bilgiler sekonder tat korteksine ulaşmaktadırlar.

Lateral hipotalamus ve bunun hemen komşuluğundaki substantia innominatada bulunan bazı nöronlar besinin görsel veya tat uyarılarına yanıt vermektedirler. Ancak bu nöronlar bu yanıtı sadece açlık durumlarında vermektedirler. Bu da bu nöronların organizmanın açlık esnasında besine vereceği yanıtı belirlemekte görev yaptığını göstermektedir. Beslenmenin ödül niteliği, organizmanın açlık durumuna göre değişiklik göstermektedir. Açlık durumunda haz verici etkiye sahip olan besin tokluk durumunda ise nötral bir uyarı olarak hissedilebilmektedir. Ortaya çıkan bu haz duygusu ve ödüllendirme, tat duyusunun üst basamaklarında ortaya çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda ne NTS'un ne de primer tat korteksinin beslenmeye verdiği yanıtın açlık durumundan etkilenmediği gösterilmiştir. Bunun aksine sekonder tat korteksinde ise tokluk durumunda alınan besin türüne ilişkin uyarılabilirlik azalmaktadır. Bu da ortamda bulunan besinin ne kadar haz verici olduğu veya yenip yenmemesi gerektiğine karar verilmesinde sekonder tat korteksinin önemli bir etkisinin olduğunu göstermektedir (13).

Tat duyusunun yanında besine ilişkin koku ve görsel algılamalar da orbitofrontal kortekte düzenlenirken açlık derecesine göre değişiklik göstermektedir. Öncelikle maymunlarda yapılan nörofizyolojik ve davranışsal çalışmalarda doyunluğun alınan besin türüne özel olduğunu gösterilmesinden (95) sonra çeşite özgü doyunluğun insanlarda da bulunup bulunmadığına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Sonuçta alınan besinin kendi çeşidine ilişkin hoşnutluk duygusunu diğer besin türlerine oranla daha fazla azalttığı tespit edilmiştir. Yani eğer sadece bir çeşitten ağırlıklı besin alınırsa (örn. karbonhidrat) diğer çeşitlere ilişkin (örn. protein veya yağ) doyunluk hissi tam olarak sağlanamayacaktır. Bunun sonucunda da en azından bir miktar da diğer türlerden de yeme ihtiyacı hissedecektir (92). Bunun sonucu da şöyle özetlenebilir: eğer ortamda ne kadar çok çeşit besin varsa tüketilen miktar o kadar artacaktır ve bu da obeziteyi beraberinde getirecektir.

Burada bahsedilen tip doyunlukta koku, tat, görsel imaj gibi duysal faktörler, besinin enerji veya metabolik dengesinden (protein, yağ, karbonhidrat) daha ön planda gibi görüldüğü için buna “*duyulara özgü doyunluk*” (sensory specific satiety) denmektedir. Bu bulgular aynı zamanda beslenmenin kontrolü

yolunda da önemli veriler ortaya çıkarmaktadır. Kokuya özgü doygunluğu araştırmak için yapılan bir çalışmada insanlara yemek verilmiş, bu yemeği normal yeme süresinde olduğu kadar çiğnemeleri ancak yutmamaları istenmiştir. Deneklerde bu şekilde bile doygunluk hissinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (97). Bu da “duyulara özgü doygunluk” ortaya çıkması için besinin mideye gitmesine gerek olmadığını göstermektedir. Günümüzde çok çeşitli besinler tüketime hazır şekilde insanlara sunulmaktadır ve bu da beraberinde aşırı yeme ve obeziteyi getirmektedir. Farelerde bunun çalışması yapılmış ve çeşitliliğin tek başına obeziteye neden olabileceği gösterilmiştir (93).

Orbitofrontal korteksten girdiler alan, amigdala ve ventral striatum gibi diğer bölgeler de besinlerin ortaya çıkardığı tat, görsel ve koku uyaranlarına verilen yanıtta rol oynamaktadırlar ve açlığa verilen nöronal yanıtların düzenlenmesinde amigdalanın önemli bir rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (13).

(4) SİNDİRİM SİSTEMİNDEN GELEN YANITLARIN YARATTIĞI DOYGUNLUK

Yapılan çalışmalar, mideden kaynaklanan mekanik uyaranların ve barsaklardan kaynaklanan kimyasal uyaranların her ikisinin de doygunluk hissini ortaya çıkardığını göstermektedir. Gastrointestinal sistemden kaynaklanan doygunluk sinyalleri hızlı yanıtlardır ve ortaya çıkmaları için alınan besinlerin emilimi gerekmez.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar mideden kaynaklanan sinyallerin sadece mekanik olduğunu ve alınan besinin kimyasal içeriğinden etkilenmediğini düşündürmektedir. Kimyasal içerik ve enerji içeriğinden kaynaklanan sinyaller ise postgastrik sinyallerdir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda intestinal infüzyonların enterogastrik refleksleri etkileyerek mide boşalmasını yavaşlattığı ve böylece mideden kaynaklanan mekanik doygunluk hissini arttırdığı gösterilmiştir. Bu da intestinal sinyaller ile gastrik ve diğer preintestinal sinyaller arasındaki etkileşimin beslenme sonrası ortaya çıkan maksimum doygunluğun ortaya çıkmasında önemli olduğunu göstermektedir.

Vagal inervasyon beslenmenin düzenlenmesinde çok önemli bir role sahiptir. Total subdiyagrafatik vagatomi yapılan deney hayvanlarında intestinal infüzyon sonrası ortaya çıkan doygunluğun önemli derecede azaldığı

gösterilmiştir. Vagal sinirin buradaki rolünün CCK tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. CCK hakkında daha ayrıntılı bilgi ileride verilmektedir (13,47,81).

(5) BESLENMENİN KONTROLÜNDE ROL OYNAYAN NÖRONAL YOLAKLAR VE DEVRELER

Yemek arama, bulduğu zaman yeme davranışları hiç şüphe yok ki sinir sistemindeki çok özel işlevlerden birisidir. Beslenmenin kontrolünde rol oynayan nöronal yollara ilişkin yaklaşık bir asırdır devam eden çalışmalar bulunmaktadır. Hipotalamik beslenme merkezleri, üzerinde en çok durulan merkezlerdir ancak böyle geniş ve ayrıntılı bir mekanizmayı açıklamak için yetersiz görünmektedir.

Bu konuya ilişkin yapılan çalışmalarda kullanılan en önemli metotlar ise elektrofizyolojik ölçümler ve fonksiyonel haritalama yöntemleridir. Son zamanlarda kullanılmaya başlayan fonksiyonel manyetik rezonans örüntüleme (fMRG) ve PET sayesinde uzun süreli vaka serileri yapılabilmekte ve aynı denekler üzerinde birden çok uyaran test edilebilmektedir. Bu nedenle artık fonksiyonel çalışmaların vazgeçilmez metotları haline gelmişlerdir.

1. Girdi (duyusal) sistemleri: Girdi sistemleri, sinir sistemine enerji homeostazını korumaya yönelik olarak mevcut metabolik ve beslenme bilgilerini aktaran sistemlerdir. Bu sistem uyaranın nöronal sinyale dönüştüğü anatomik bölgelere göre sınıflandırılabilir. Öncelikle dışsal uyaranlar olan görsel, kokusal ve hatta işitsel uyaranlar gelmektedir. Sonrasında içsel uyaranlar gelir. Bu da sindirim sisteminin hangi segmentinde ortaya çıktığına bağlı olarak pregastrik (tat), gastrik (distansiyon) veya postgastrik (preabsorbtif) olarak sınıflandırılır. Postabsorbtif uyaranlar ise; 1.) visseral duyusal sinirler üzerine etki eden mukozal besin transport mekanizmaları ve bununla ilişkili lokal hormonların salgılanması (örn., CCK) 2.) portal ve hepatik bölüme etki eden besinler, metabolitler ve hormonlar (örn., glukoz) 3.) metabolik işleme ve sonrasında karaciğerdeki sensörlerde lokal olarak etki gösteren haberciler ve hormonlar (örn., ATP, glukagon) (4) kan veya lenf dolaşımı yoluyla beyindeki sensörleri etkileyen hormon veya metabolitler (örn., glukoz, aminoasit, insülin ve leptin)

İnsanlarda ve diğer primatlarda beslenmenin düzenlenmesinde görsel uyaranlar çok önemli bir yer tutmaktadır. Her ne kadar görsel uyaranlar alınacak besinin besinsel değeri ile ilgili çok kesin bilgiler vermese de daha önceden öğrenilmiş bazı yanıtların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Buradan yola çıkarak görsel uyaranların öncelikle kortekste işlendikten sonra beslenme ile ilişkili yollara girdiğini söyleyebiliriz.

Kokusal uyaranlar da en az görsel uyaranlar kadar önemlidir. Koku reseptörlerinin kemoreseptör olması dolayısıyla, mevcut besinin besinsel değeri hakkında da bilgi verir. Öğrenilmiş yanıtlar oluşması mecbur değildir. Mesela bir besinden alınan aminoasit veya protein kokusu onun yenilebilir olduğunu işaret ediyor olabilir. Ancak görsel uyaranlarda olduğu gibi öğrenilmiş yanıtlar burada da rol oynamaktadır. Reseptörlerden gelen koku bilgisi direk olarak olfaktör tüberkül, piriform, dorsal pedinküler ve etnorial korteks gibi kortikal alanlara iletilir. En önemli primer olfaktör korteks olan priform korteksten polimodal asosiyasyon alanları olan orbitofrontal ve insular kortekse ve hatta amigdalaya iletilen bilgiler burada tat, visseral ve diğer somatosensör girdilerle birleştirilir.

Dilde ve damakta bulunan tat reseptörlerinden kaynaklanan uyaranlar, besin seçiminde en önemli rolü oynamaktadırlar. Dört temel tat duyusu bulunmaktadır ki bunlar, tatlı, acı, tuzlu ve ekşidir. Bunlar adeta besine olan gereksinimi gösteren içsel dedektörlerdir. Kabul edilebilir besinler tatlı, tehlikeli veya toksik besinler acı veya ekşi olarak tadılırken tuz ve su özel ihtiyaçlar olarak belirlenmektedir. Tat reseptörlerinden uyaranlar NTS'a ulaşır. Buradan kaynaklanan ikincil tat nöronları ise ponsta bulunan parabrachial çekirdekteki üçüncül tat nöronları ile sinaps yapar ve bu bağlantı çoğunlukla ipsilateraldir. Buradan iki yola ayrılan tat nöronlarının bir kısmı talamik tat alanlarına (VPM çekirdek) ve tat korteksi olan agranüler insular kortekse ulaşırken, daha yoğun olan ikinci yol ise amigdalaya ve oradan da hipotalamus ve diğer önbeyin alanlarına ulaşmaktadır.

Gastrointestinal ve portal-hepatik sistemden kaynaklanan uyaranlar beyine büyük oranda vagus siniri aracılığı ile iletilmektedir. Gastrik distansiyonun tokluk hissinin ortaya çıkmasında çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir, fakat alınan besinin kimyasal içeriğine ait herhangi bir bilgi vermemektedir. İnce barsakta, portal sistemde ve karaciğerde ise kemosensörler bulunmaktadır. Bu reseptörler sayesinde alınan besinin kalitatif ve kantitatif bilgileri merkezi sinir

sistemine iletilmektedir. Ancak buradaki mekanizmalar tek basamaklı mekanizmalar olmayıp karmaşık süreçleri barındırmaktadır ve henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

Gastrointestinal sistemden kaynaklanan mekanik ve kimyasal uyarılarla birlikte, peritonda ve ciltte bulunan mekanoreseptörler ve ağrı reseptörleri de şişkinlik ve dolgunluk hislerinin oluşmasına katkıda bulunmaktadır. Bunların da ötesinde besinlerin gastrointestinal yolda, pankreasda ve karaciğerdeki işlenmeleri sonucunda ortaya çıkan metabolitler ve hormonal uyarılar da uygun reseptörlerin ve kan-beyin bariyerini geçmelerini sağlayacak transport mekanizmalarının varlığında direkt olarak beyni etkileyerek beslenmenin kontrolünde rol oynamaktadırlar (13).

Leptinin keşfinden sonra depolanmış enerjiden beyine direk sinyallerin varlığı ve önemi daha açık hale gelmeye başlamıştır. Esas olarak hipotalamusta olmak üzere, talamus, serebellum ve substantia nigra gibi çeşitli beyin bölgelerinde ve karaciğer, pankreas, adrenal bez gibi çeşitli diğer organlarda leptin reseptörleri gösterilmiştir. Leptinin etkisini gastrointestinal sistemi inerve eden vagus sinirinin afferent lifleri aracılığı ile gösterdiği düşünülmektedir. Beyin tarafından algılanan diğer önemli adipozite sinyali de insülinidir. Ortalama plazma seviyeleri adipozite ile doğru orantılıdır (13,101).

2. Girdilerin entegrasyonu: Organizmanın bilinçli veya bilinçdışı olarak hangi besinden ne kadar tüketeyeceğine karar vermesi için gerekli olan birçok bilgi vardır ve bunların entegre edilmesi gerekmektedir. Bunlar, açlık kan şekeri, gastrointestinal sistemden salgılanan bazı hormonlar, leptin veya insülin seviyesi gibi içsel uyarılar olabileceği gibi, yenilecek olan besinin tadı, muhtemel zararları, zehirlenme riski, mekân, zaman, sosyal ortam gibi dışsal uyarılar da olabilir. Aynı zamanda çeşitli enfeksiyonlar, göç gibi sosyal sorunlar, hamilelik veya emzirme, ağır fiziksel egzersiz, uyku, seks gibi faktörler de alınacak besinin miktarını etkileyen değişkenlerdendir.

Bu gibi değişkenlerden kaynaklanan girdilerin entegrasyonu beyinde yapılmaktadır. Bu entegrasyon işlemi çok yönlü bir işlem olup beynin her filogenetik katmanı da işin içine girmektedir. Beyin sapında NTS, orta beyinde talamus ve hipotalamus'un özellikle lateral hipotalamik alan, paraventriküler çekirdek ve arcuat çekirdek kısımları, polimodal asosiyasyon korteksi,

orbitofrontal korteks, amigdala ve bütün bu merkezlerin arasındaki bağlantılar bu işlemlerin yapıldığı ana merkezler olarak görülmektedir.

Hipotalamus: Hipotalamus histolojik olarak birbirinden tamamen farklı olan 40'dan fazla çekirdek ve alt çekirdeklere bölünmüştür. Hepsi farklı işlevlerde rol oynamaktadırlar. Hipotalamusun işlevlerine bakmak için kabaca medialden laterale doğru olan sınıflamayı kullanabiliriz. En içte bulunan periventriküler bölge kan aracılığı ile iletilen sinyallerin yoğun olarak işlendiği bölgedir. Endokrin yanıtların kontrol ve organizasyonunda rol oynamaktadır. Medial bölge ise dorsomedial ve ventromedial çekirdekler gibi geniş çaplı çekirdeklerden oluşmaktadır ve çeşitli duysal girdilerin alındığı bölgedir. Hipotalamusun diğer bölgeleri ile çok yoğun bağlantılar içermekte olup uyum davranışlarının organizasyonunu sağlar. Lateral bölge ise yoğun intra ve ekstrapitalamik bağlantılar içermekte olup medial hipotalamik alanların somatik, otonomik ve motor sistemlerle bağlantılarında ve genel olarak uyarılmışlığın, duysal sensitizasyonun ve beslenme gibi güdülenmiş davranışların ifade edilmesinde rol oynamaktadır.

Arkuat çekirdek, beslenmenin kontrol merkezi olarak görev yapmaktadır ve enerji homeostazına yönelik hormonal sinyalleri birleştirmektedir. Üçüncü ventrikülle yakın komşuluk içindedir ve median eminensin hemen üzerinde yer almaktadır. Arkuat- median eminens bölgesi sirkümventriküler organlardan bir tanesidir ve bu bölgede kan-beyin bariyeri, yağ kitlesinin belirteçleri olan insülin ve leptin gibi çeşitli periferik peptitlerin geçmesine elverişlidir. Arkuat çekirdekte Nöropeptit Y(NPY), AGRP ve melanokortin öncüsü olan Proopiomelanokortin (POMC) içeren nöron kümeleri bulunmaktadır. Yarı geçirgen kapillerleri sayesinde periferik dolaşımdan enerji homeostazına yönelik hormonal sinyalleri alarak bunları işlemeye en elverişli bölgedir.

Paraventriküler çekirdek, anterior hipotalamusda, üçüncü ventrikülün anterior bölümünün hemen yakınında yer almaktadır. Kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) sekresyonunun ana bölgesidir. Enerji dengesinde rol oynayan NPY nöronları, orexinler, POMC'den elde edilen α -MSH ve iştah arttırıcı bir peptit olan galanin gibi birçok nöronal yolağın kesişme noktasıdır. Bu nedenle beslenme sinyallerinin tiroid ve hipotalamik-pitüiter eksen ile entegrasyonunun yapıldığı bölgedir.

Ventromedial çekirdek, “tokluk merkezi”dir. Leptin hormonunun hedef bölgesidir. Leptin bu bölgeyi etkileyerek beslenmeyi azaltır, enerji sarfiyatını artırır ve kilo kaybına neden olur. Ventromedial çekirdeğin veya PVN un harabiyeti hiperfaji ve obeziteye neden olur.

Dorsomedial çekirdek, diğer medial hipotalamik çekirdekler ve lateral hipotalamus ile arasında yoğun bağlantılar bulunmaktadır. Bu çekirdeklerden gelen bilginin entegrasyonunda ve işlenmesinde rol oynar.

Lateral hipotalamik alan (LHA), “klasik beslenme merkezi”dir. Hipogliseminin stimüle ettiği glukoz sensitif nöronları bünyesinde barındırır. Hipoglisemi uyarıları beyin sapından yükselen yollar vasıtası ile iletilir.

Korteks: Beslenmede rol oynayan en önemli korteks alanları polimodal veya supramodal duyuşal bilgilerin işlendiği alanlardır. Ancak duyuşal bilgiler bu yüksek kortikal alanlara ulaşmadan önce talamus ve duyuşal kortekse, koku uyarıları ise olfaktör bulb ve piriform kortekse ulaşmak zorundadır. Bununla birlikte primer motor korteks de besinin sindirimi için gerekli istemli motor hareketlerin kontrolünü sağlamaktadır. Yemek yemek gibi güdülenmiş bir davranışın ortaya çıkmasının her basamağında kortikal işlemler, hipotalamik düzenlemeye tabi tutulmaktadır. Bununla birlikte beslenme davranışındaki en önemli kortikal alanların prefrontal ve limbik korteks polimodal asosiyasyon alanları olduğu düşünülmektedir. Bu alanların beslenme davranışındaki önemi, prefrontal ve orbitofrontal alanların, açlık, doyumluk ve tat gibi uyarılara verdiği yanıtların ölçüldüğü PET çalışmalarından elde edilmiştir (13).

Amigdala: Amigdala kompleksi yirmiyi aşkın farklı çekirdek gruplarından meydana gelmektedir. Bu bölgenin beslenme davranışındaki önemine ilişkin çalışmalar, hem bu bölgenin ablasyonunun veya stimülasyonunun beslenme davranışını değiştirdiğine ilişkin veriler ve hem de bu bölgenin beslenme ile ilişkili diğer beyin bölgeleri ile yakın bağlantıları nedeni ile önem kazanmıştır. Bu bağlantıları dört kategoride inceleyebiliriz. Birinci olarak agranuler insular korteks ve orbitofrontal korteksten inen yolların en önemli sonlanma bölgelerinden birisidir. İkinci olarak, beyin sapındaki parabrachial çekirdek ve NTS'dan visseral duyuşal girdileri almaktadır. Üçüncü olarak lateral hipotalamustan ve paraventriküler nükleusdan girdiler almaktadır. Ve dördüncü olarak da beslenme davranışının duyuşal yönleri ile hedonik ve ödüllendirici yönlerini birleştiren nucleus accumbensin çekirdek bölgesi ile bağlantılı olmasıdır.

3. Çıktı (motor) sistemler: Beslenme davranışına ait bilgiler beyinde entegre edildikten sonra ortaya çıkan yanıt büyük oranda motor yanıttır ve orofaringeal motor kontrolü ve lokomasyon sistemini içerir. Daha geniş bir açıdan bakıldığında ise otonomik ve enterik sinir sistemi ile pitüiter-endokrin aksı da burada rol almaktadır. Kas-iskelet sisteminin nasıl çalıştığı en uç elemanlarına kadar ayrıntılı olarak bilinmektedir, fakat bilişsel, emosyonel veya içgüdüsel etmenlerin davranışları hangi nöronal yollar vasıtası ile yönlendirdiği konusunda sınırlı bir bilgiye sahibiz. Burada motor sistemi dört alt organizasyon altında incelemek faydalı olacaktır. Son motornöron havuzu, premotor internöronların oluşturduğu temel motor sistemi, somatik motor sistemi ve emosyonel motor sistemi. Somatik ve emosyonel motor sistemleri, motornöronlar ile direkt olarak bağlantı kurabileceği gibi indirekt yollardan düzenleyici etki de gösterebilmektedir (13).

(6) OPIYATLAR, ÖDÜLLENDİRME SİSTEMİ VE YEME DAVRANIŞI İLE İLİŞKİSİ

Sanayileşmiş ülkelerdeki en önemli sağlık sorunlarından bir tanesi de aşırı besin tüketimi ve sonrasında gelen obezitedir. Bunlar da yüksek yağ içerikli ve enerjiden zengin besinlerin aşırı tüketilmesinin bir sonucudur. Beyinde bulunan endojen opiyatların haz duygusu oluşturmak yolu ile bu durum ile ilgisi olabileceği düşünülmektedir. Aşırı yeme duygusu yemek yemenin yarattığı ödüllendirme ile ilişkili olabilir.

Endojen opiyat sistemi üç peptitten oluşmaktadır: endorfinler, enkefalinler ve dinorfinler. Bunlar da, mü, delta ve kappa olarak adlandırılan üç reseptör sistemi üzerine etki etmektedirler. Endojen opiyatların yeme davranışını düzenlediğine dair geçmişten günümüze birçok yayın yapılmıştır. Opiyat agonist veya antagonistlerinin yeme davranışını düzenleyen bölgelere lokal olarak uygulanması tüketilen besin miktarında değişikliklere yol açarken besin tüketimi, kısıtlaması veya yoksunluğu da beyinde belirli bölgelerdeki opiyat peptitlerin veya mRNA larının miktarlarında veya reseptör bağlanma profillerinde değişikliklere yol açmaktadır. Buradan yola çıkarak beyin opiyat sistemi ile besin tüketimi arasında karşılıklı bir ilişki olduğu düşünülmektedir (13,68,79).

Ödüllendirme sistemleri, beslenme davranışının başlangıçtan sonraki devam aşamasında önemli bir rol oynamaktadırlar ve yeme olayından kaynaklanan haz duygusunu artırarak bu işlevi yerine getirmektedirler. Opiyatların da haz duygusunu düzenleyen bu bölgede etkin bir şekilde rol oynadıkları düşünülmektedir. Kötüye kullanılan bazı ilaçların hoşnutluk verici etkileri ile ilişkili olarak, beyinde bazı bölgelerde opiyatların besinden alınan haz duygusuna aracılık ettiği ve başlamış olan beslenme davranışının devamında önemli rol oynadığı gösterilmiştir (33). Bunu destekleyen bir bulgu da opiyat antagonisti olan naloxon ve naltrexonun beslenmenin başlangıcından ziyade idame fazını inhibe ettiklerinin gösterilmiş olmasıdır (61).

(7) SEROTONİN, DOPAMİN VE RESEPTÖRLERİNİN BESLENMEDEKİ ROLÜ

Hetherington ve Ranson'un (48) mediobazal hipotalamusun bilateral lezyonu üzerine yaptığı çalışmalardan sonra, bu bölgenin beslenmede ve vücut kütlesinin kontrolünde önemli bir rol oynadığı kabul görmüştür. Son zamanlarda leptinin beslenmeyi azaltıcı etkisini arcuat nucleus ve VMN de bulunan nöronlar üzerinden yaptığının tespit edilmesi ile bu teori daha çok desteklenmiştir (8).

Vücudun enerji ve beslenme durumunu belirten bilgiler beyine,

1. Afferent otonomik nöronlar,
2. Dolaşımdaki besin ve hormonların konsantrasyonu,
3. Gastrointestinal ve santral nöroendokrin mediyatörler tarafından iletilirler.

Bu afferent duysal bilgiler, hipotalamusta bulunan beslenme ile ilişkili nucleuslara 'afferent-efferent nörotransmitter ünitesi' tarafından iletilir. Bu nörotransmitter ünitesindeki mevcut metabolik durumu içeren afferent bilgiler, hipotalamusun presinaptik monoaminerjik sistemine iletilir ve bu bilgiler, presinaptik afferent sinir sonunda, DA ve serotonin nörotransmitterlerini içeren sinaptozomlar olarak paketlenirler. Presinaptik hücreden salınan 10^3 - 10^5 DA ve serotonin molekülü, postsinaptik bölgede intraselüler ikincil mesajcı aktivitesi üzerine, bağlandıkları reseptör alt tipine bağlı olarak uyarıcı veya inhibe edici etki gösterebilirler. Bu etki sayesinde beslenmeyi düzenlemesi gereken efektör organlara, alınması gereken besin sayısı ve miktarını ilgilendiren bilgiler iletilir. Bunu yaparken de mevcut

metabolik duruma bağılı olarak, beslenmeyi stimüle eden nöropeptitlerin (AGRP, NPY, Orexin-A, Orexin-B) veya inhibe eden nöropeptitlerin (α -MSH, CART, CRF) postsinaptik nöronları aracı olarak kullanılır. Leptin, insülin, diğer periferik peptitler ve steroidler, DA ve serotoninin sentez ve salgılanmasını düzenlerler. Bu nedenle DA ve serotonin beslenmenin kontrolünde görev yapan iki kritik nörotransmitterdir (73).

Serotoninerjik sistem, üreme, duygudurum, uyku, kognisyon gibi çok yaygın fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Serotonerjik reseptörleri bulunmayan fareler beslenme ve kilo ile ilişkili anormallikler göstermektedir (84). Beslenme boyunca hipotalamusdaki serotonin miktarı artmaktadır ve bu artışın, doyumluk hissini oluşturduğu ve karbonhidrat alımını yansıttığı düşünülmektedir (51). Çeşitli çalışmalarda serotonin ve serotoninerjik sistemin beslenme üzerindeki inhibitör etkileri gösterilmiştir. Serotoninin beslenmeyi azalttığına dair tahminler, santral serotonin sinapslarında direkt veya indirekt olarak agonist etki gösteren maddelerin beslenmede dramatik bir şekilde azalmaya neden oluyor olmasından kaynaklanmaktadır. DA salgılanmasının da serotonin salgılanması tarafından düzenlendiğine dair çeşitli kanıtlar bulunmaktadır (73,118).

Hipotalamik serotoninin beslenme üzerindeki inhibitör etkisi, hiperfajik obez hastalarda beslenmenin azaltılması ve kilo verme amacıyla kullanılabilir. Serotonerjik ajanların kilo verme amacıyla kullanıldığını zaten bilmekteyiz, ancak yan etkilerinin çokluğu kullanımını sınırlamaktadır. Yakın zamanda sibutraminin geliştirilmesi, hiperfaji ve obezitenin tedavisinde yeni bir heyecan uyandırmıştır. Bu madde serotonerjik ve DAerjik aktiviteyi arttıran bir maddedir ve beslenmenin azaltılması üzerine olan etkileri, ciddi yan etkilerle kısıtlanmamaktadır (16). Daha fizyolojik ve güvenli bir yaklaşım olarak triptofandan serotonin oluşması aşamasında görev alan enzimatik süreçler üzerinde çalışılabilir. Serotonin triptofandan sentezlenmektedir ve serotonin miktarı enzimin aktivitesini kısıtlamamaktadır. Bu da beyin dokusuna ne kadar çok triptofan girerse o kadar çok serotonin demektir. Dolayısı ile beyine giden triptofan miktarı artırılarak hipotalamusda daha çok serotonin üretilmesi, bunun sonucu olarak da beslenmenin azalması ve kilo kaybı mümkün olabilir. Klinik, plasebo kontrollü ve çift kör çalışmalarda günlük 750–900 mg 5-OH triptofanın oral yolla kullanımı diyet kısıtlaması yapılmayan obez hastalarda beslenmeyi azaltmakta, hipokalorik

diyet rejimine girmeyi kolaylaştırmakta, NIDDM hastalarındaki karbonhidrat açlığını azaltmaktadır ki bu da serotoninin makronutrient seçimindeki rolünü desteklemektedir (20,21).

Serotonin 5-HT₂ reseptörüne bağlı mekanizmaların şizofreni patofizyolojisinde ve atipik antipsikotik ilaçların etkinliğinde kritik bir rol oynadığı bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda, tipik antipsikotiklerle karşılaştırıldığı zaman atipik antipsikotik ilaçların kısmen 5-HT₂ reseptörleri üzerindeki etkilerine bağlı olarak şizofreninin bazı yönlerine daha yüksek etkinlik ve tolerabilite sağladıkları gösterilmiştir.

Depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk ve iştahın düzenlenmesi gibi çeşitli durumlarda 5-HT_{2C} reseptörleri üzerinde durulmaktadır. 5-HT_{2C} agonizmi, anorektik etkiler göstermekte ve beslenmede belirgin bir azalmaya neden olmaktadır. Bu etki, 5-HT_{2C} antagonistleri tarafından tersine döndürülebilmektedir. Atipik antipsikotik ilaçların sık görülen bir yan etkisi olan kilo alımının mekanizmasında 5-HT_{2C} antagonistik özellikleri suçlanmıştır (124). 5-HT_{2C} reseptör gen polimorfizmi antipsikotiklere bağlı kilo alımı ile ilişkili bulunmuş, bu gende ortaya çıkacak genetik varyasyonların henüz daha tam aydınlatılamayan mekanizmalar aracılığı ile antipsikotik ilaçlara bağlı kilo alımını etkilediği iddia edilmiştir (91). Serotonerjik nörotransmisyonunda ve reseptör aktivasyonunda bir azalma, artmış besin tüketimi ve beslenme ile ilişkili görünmektedir (15).

Beslenmeyi düzenleyen hipotalamusta nörotransmisyonu sağlayan diğer bir önemli monoamin de DA'dır. Farklı reseptör alt tiplerinin etkinliğine bağlı olarak farklı etkiler gösterebildiği düşünülmektedir. DA postsinaptik reseptörleri üzerindeki etkisini D₁ ve D₅ reseptörlerinde olduğu gibi adenilat siklaz aktivitesini artırarak veya D₂ – D₄ grubu reseptörlerde olduğu gibi adenilat siklaz aktivitesini inhibe ederek gösterir. Hipotalamik nöronların her iki tip reseptör grubunu da barındırıyor olmaları, DA'nı hedef nöronlar üzerinde aktive edici veya inhibe edici şekilde etki gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu etkinin ne şekilde olduğu; 1. Reseptör alt tipinin fonksiyonuna 2. Belirgin bir metabolik duruma karşı normal veya patolojik durumlarda eksprese edilen DA reseptörü miktarına bağlıdır. Sonuçta VMN'de DA'nın çeşitli reseptör alt tiplerinin ekspresyonunun seviyesi, besin miktarı ve günlük besin sayısının düzenlenmesinde direkt olarak etki göstermektedir. DA'nı beslenmeyi regüle etmesine yönelik bir model oluşturulmuştur (73). Bu model;

1. DA, 3 nöron popülasyonu üzerine etki göstermektedir. α -MSH ve CART gibi beslenmeyi inhibe eden nöropeptitlerin salgılanmasını sağlayarak yemekler arasındaki süreyi uzatarak günlük besin sayısını etkileyen nöronlar; NPY ve AGRP gibi beslenmeyi stimüle eden nöropeptitleri salgılayarak beslenmeyi başlatmak ve devam ettirmek suretiyle, besin miktarını etkileyen nöronlar; vasopressin, oksitosin, CRF gibi beslenmeyi inhibe eden nörohormon ve nöropeptitleri salgılayarak beslenmeyi durdurmak suretiyle besin miktarını etkileyen nöronlar.
2. Her 3 nöron popülasyonu da hem aktive hem de inhibe edilebilen D_1 ve D_2 reseptörlerini eksprese ederler.
3. DA ilk olarak D_2 sonra da D_1 reseptörünü aktive eder, çünkü bu reseptörlerin farklı aktivasyon eşikleri bulunmaktadır. Bu şekilde DA, konsantrasyonuna bağlı olarak etkisini inhibisyonundan aktivasyona doğru değiştirebilir.

Bu modele göre, hipotalamusta fazla eksprese edilen D_1 reseptörü, beslenmeyi ve tüketilen besin miktarını artırırken, D_2 nin fazla miktarda eksprese edilmesi anoreksiye neden olmaktadır.

DA üretimi genetik olarak baskılanmış olan fareler, yeme işleminin motor bileşenleri sağlam olmasına rağmen yemek yemeyi başlatamamaktadırlar (126). DA salgılanmasının, beslenmenin başlaması için nuc. Accumbens bölgesinde zorlayıcı bir etki gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte hipotalamustaki DA salgılanmasının beslenmenin süresi ile de ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Dolayısı ile DA, beslenmenin başlatılmasında ve beslenmenin süresinde etkili olmaktadır (96).

Leptin resistant obezitede hipotalamik serotonin ve DA aktivitelerinde anormallik olduğu ve bu anormalliğin hiperfaji ve obeziteye neden olduğu ve hipotalamik serotonin ve DA seviyelerinin düzenlenmesi ile beslenmenin azaltılarak kilo verilebilceğinin belirtilmesiyle, obez hayvanlarda sinyal yollarının herhangi bir yerindeki anormalliğin, hipotalamik monoaminergik nörotransmisyonunda bozulma ile sonuçlanacağı hipotezi ortaya atılmıştır (73).

Kısıtlayıcı tip anoreksiya nervosa hastalarında ödüllendirmenin bozulması, motor aktivitede ve yenilik arayışında azalma gibi DAerjik sistemi işaret eden bulgular mevcuttur. Anoreksiya nervosada artmış santral DAerjik aktivite olduğu,

bozulmuş böbreküstü androjen sentezi ve D_2 blokajına karşı azalmış prolaktin artış yanıtı ile kendini göstermektedir. Hem kısıtlı tip hem de tikanırcasına yeme çıkarma tipi şeklindeki anoreksiya hastalarında blumia nervosa ve normal kontrol grubuna oranla bozulmuş D_2 reseptör sensitivitesi dikkat çekmektedir (15).

On obez hasta üzerinde yapılan PET çalışmasında striatal D_2 reseptör miktarının belirgin bir şekilde düşük olduğu, D_2 reseptör miktarı ile VKİ'nin ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, yetersiz D_2 uyarımının kilo alımına neden olabileceğini düşündürmektedir. Dopamin D_2 reseptörünü bloke eden ilaçlar iştahı arttırarak belirgin bir kilo alımına neden olurken, beyin dopamin konsantrasyonunu arttıran ilaçların anoreksiyojenik oldukları bilinmektedir. D_2 reseptör miktarı aynı zamanda kokain, alkol, opiyat gibi çeşitli maddelere bağımlılık geliştiren kişilerde de düşük olarak bulunmuştur. Yeme davranışı, sadece hayati önemi haiz olan maddelerin alımını sağlamakla kalmayan, aynı zamanda memnuniyet verici ve haz alma duygularını da aktive eden bir eylemdir. Beslenmeyle, nuc. Acumbensde ekstraselüler dopamin miktarı artmaktadır. Ancak ortamda bulunan D_2 reseptör sayısının yetersiz olması veya bu reseptörlerin herhangi bir farmakolojik ajan tarafından bloke edilmesi durumunda yeterli D_2 reseptör uyarımının sağlanamaması nedeniyle beslenmenin inhibisyonu sağlanamamaktadır. İlaç bağımlılığı, patolojik kumar oynama ve obezite gibi kompulsif bozukluklar, dopamin D_2 reseptöründe azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülen *'ödül eksiklik sendromu (reward deficiency syndrome)*'nü düşündürmektedir (115).

Beslenmeyi inhibe eden α -MSH ve CART gibi nöropeptitler ve Orexin-A, NPY ve AGRP gibi beslenmeyi arttıran peptitler hipotalamusun farklı bölgelerinde sentezlenip salgılanmak suretiyle gıda alımının düzenlenmesinde rol oynarlar. Benzer şekilde periferik adipoz dokudan salgılanan leptin de hipotalamusun VMN bölgesine bağlanarak etkisini göstermektedir (74). CCK'in de nuc. Accumbens ve hipotalamus bölgelerinde dopaminerjik nöronlarla eş lokalizasyonlu olarak bulunduğu bilinmektedir (34). Bilinen bütün peptitlerin içinde en iştah arttırıcı olan peptit olduğu düşünülmekte olan ghrelinin de aslında bu etkisini kısmen, arcuat nucleusta bulunan iştah arttırıcı peptitler olan AGRP ve NPY'yi sentezleyen genleri uyararak yaptığı düşünülmektedir (54,122). Görüldüğü gibi çok karmaşık bir süreç olan beslenme davranışının düzenlenmesinde rol oynayan gerek santral etkili gerekse periferik birçok peptit, hipotalamik nörotransmisyonu etkilemek

suretiyle etkilerini göstermektedirler. Sonuç olarak beslenme ve enerji harcanması süreçlerinin kontrolü son derece karmaşıktır ve birçok farklı mesajcı içermektedir. Buna rağmen yeme bozuklukları hakkında yapılmış olan birçok çalışma, patogeneplerinde düşünölen sinyal yolaklarından farklı olarak anormal hipotalamik nörotransmisyon ile ilişkili bulunmuştur, yani son ortak yolak hipotalamik nörotransmisyondur.

D. BESLENMENİN DÜZENLENMESİNDE ROL OYNAYAN ÖNEMLİ PEPTİTLER

(1) LEPTİN

Leptin bir şişmanlık geni (ob geni) olarak, Friedman grubundan Zhang ve arkadaşlarınca (125) obes farelerden klonlanarak keşfedilmesini takiben son 10 yıl içinde üzerinde en fazla araştırma yapılan hormonlardan biri olmuştur. Leptin, yağ dokusu ve santral sinir sistemi arasındaki sinyalizasyonu sağlaması ve beslenme ve enerji tüketimindeki rolü nedeniyle büyük ilgi uyandırmıştır. Yunanca Leptos (ince, zayıf) kelimesinden türetilmiştir (86). Leptin 167 aminoasitten oluşan protein yapısında bir üründür (57).

Şişmanlık karşıtı bir hormon olarak da bilinen leptinin, vücut yağ miktarının kontrolü ve düzenlenmesinden sorumlu, insanlarda vücut ağırlığı ile enerji harcanması arasındaki dengeyi sağlayan özellikleri olduğu bildirilmiştir (57). Başlangıçta kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu bir doygunluk hormonu olduğu, beslenmeyi azalttığı ve enerji harcanmasını arttırdığı düşünölmüştür. Plazma düzeylerinin vücut yağ dokusu ile paralel bir değışiklik gösterdiği saptanmıştır (19). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar leptinin insanlarda bir anti-obezite ve doygunluk hormonu olmadığını göstermiştir (113). Son yıllardaki görüş leptinin vücut yağ rezervlerini korumak için adaptif değışiklik yapan bir hormon olduğu şeklindedir (86).

Leptin, başlıca beyaz yağ dokusundan olmak üzere, kahverengi yağ dokusu, kemik iliğindeki adipoz hücreler, insan plasentası, mide ve meme dokusu epitel hücrelerinden salgılanmaktadır. Plazma düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yağ oranı ile büyük korelasyon gösterir. Vücut yağ miktarı leptinin plazmadaki düzeyinin %50-60'ından sorumlu iken; yaş, cinsiyet, diurnal

varyasyon, hormonlar (özellikle insulin) ve sitokinler (özellikle TNF- α) de leptinin plazma düzeyleri üzerinde etkilidir (46). Kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulunur. Yarı ömrü 25 dakikadır. Ayrıca leptin sekresyonu menstrüel siklus süresince değişikliğe uğrar. Leptin sekresyonu sirkadiyen değişim gösterir. Sabahleyin en düşük iken, öğleden sonra artmaya başlar ve gece saat 01.00-04.00 arası pik yapar. Leptin, plazma ACTH ve kortizol düzeyi ile negatif bir korelasyon halindedir. Gece LH pulsasyonları ile senkronize bir salınımı vardır. Leptinin TSH sekresyonunu kısmen olmak üzere, GH sekresyonunu da düzenlediği gösterilmiştir (46,69,86).

Leptin etkisini reseptörleri üzerinden gerçekleştirir. İki major olmak üzere sitokin reseptör ailesinden olan 6 leptin reseptörü saptanmıştır. Major reseptörler ObRa (kısa form) ve ObRb (uzun form)'dir. ObRb ile leptin etkisini gösterirken, ObRa'nın leptinin kan-beyin bariyerindeki transportunda rol oynadığı düşünülmektedir (22,86).

Leptinin, yağ asidi ve trigliserit sentezini azaltarak ve lipid oksidasyonunu artırarak intrasellüler lipid konsantrasyonu üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (6). Serum leptin konsantrasyonu ile total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit ve vücut yağ oranı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (57,100). Leptinin lipid oksidasyonu üzerinde etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen leptin yetmezlikli hastalarda lipid düzeyinde belirgin değişiklik olmadığı ve bu durumun leptin rezistansının periferik değil daha çok santral olduğunu gösterdiği bildirilmiştir. Yine leptin tedavisi alan hastalarda enerji harcanmasında değişiklik olmadığı ve lipidler üzerinde belirgin bir etki görülmediği belirtilmiştir (86).

Bununla birlikte mide korpusunda da leptin ve leptin reseptörleri bulunmuştur, bu da parakrin bir görevi olduğunu düşündürmektedir. Vagal stimülasyon mideden leptin salgılanmasına sebep olmaktadır (101).

VMN, hipotalamusun en geniş çekirdeklerinden bir tanesi olup, *'tokluk merkezi'* olarak bilinmektedir. Bu bölge leptin için önemli bir hedef bölgedir (74). Hetherington ve Ranson'un (48) mediobazal hipotalamusun bilateral lezyonu üzerine yaptığı çalışmalardan sonra, bu bölgenin beslenmede ve vücut kitlesinin kontrolünde önemli bir rol oynadığı kabul görmüştür. Son zamanlarda leptinin beslenmeyi azaltıcı etkisini arcuat nucleus ve VMN de bulunan nöronlar üzerinden yaptığının tespit edilmesi ile bu teori daha çok desteklenmiştir. VMN da bulunan hücreler, insülin, leptin ve estrogen reseptörleri içerirler ve enerji

metabolizmasını düzenleyen periferik yağ dokularındaki değişiklikleri ve küçük günlük kazanç ve kayıpları içeren hormonal sinyaller alırlar (8).

Leptin, hipotalamusta bulunan ilgili reseptörlere etki ederek yeme isteğini arttırıcı etkiye sahip bir protein olan NPY'nin üretimi üzerinde etkilidir (7). NPY, kuvvetli bir iştah uyarıcısıdır. İnsulin ve glukokortikoidler NPY m-RNA ekspresyonunu arttırırken, leptin ve östrojen baskılamaktadır (127). Ayrıca hipotalamik katabolik bir peptid olan CRF, periventriküler nöronlarda sentez edilir. CRF santral olarak verildiğinde beslenmeyi ve kiloyu azaltır. CRF yapımı leptin ve insulin tarafından kısmen kontrol edilmektedir (121). Adrenal yetmezlikteki anoreksiden CRF fazla yapımının, Cushing sendromundaki obeziteden de CRF baskılanmasının sorumlu olduğu üzerinde durulmuştur (35).

Son 4 hafta içinde her hangi bir tedavi kullanmamış olan 13 şizofreni hastası üzerine yapılan bir çalışmada ortalama 14,5 mg. dozunda olanzapin kullanılmış, serum ghrelin, adiponektin, leptin ve insülin düzeyleri ile birlikte kilo ve açlık kan şekeri de başlangıçta ve 4.haftada ölçülmüştür. Serum ghrelin seviyelerinde azalma ve leptinde artma tespit edilirken, adiponektin ve insülin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir (52). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada da 2 haftalık olanzapin tedavisinden sonra leptin seviyelerinde anlamlı bir yükselme olduğu ve bu yükselmenin kilo alımı ortaya çıkmadan önce başladığı bildirilmiştir (116). Leptin geninde veya leptin reseptör geninde ortaya çıkabilecek çeşitliliklerin olanzapin tedavisi sonrasında ortaya çıkabilecek olan kilo alımı ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (32).

(2) KOLESİSTOKİNİN (CCK)

Kolesistokinin (CCK), 33 aminoasitten oluşan, sindirim sistemi-beyin peptitleri ailesine dâhil olan bir peptittir. İlk olarak sindirim sisteminde keşfedilmiştir (53). CCK, yemekten hemen sonra duodenum ve jejunum endokrin 1 hücrelerinden salgılanır ve doğunluğun oluşmasına ve gastrik boşalmanın inhibisyonuna yolaçar. Safra kesesinin kontraksiyonunda, gastrointestinal motilitede ve pankreatik sekresyonda rol oynar.

Sindirim sistemi peptitlerinin beslenmenin kontrolünde oynadıkları rol ilk kez Gibbs ve arkadaşları (40) tarafından belirtilmiştir. Ekzojen CCK uygulanması sonucunda farelerde kısa süreli beslenmede doza bağımlı bir azalma tespit

etmişlerdir. Ekzojen CCK uygulanması ve gastrik distansiyon arasındaki etkileşimin sonucunda besin ve kalori alımının inhibisyonu insanlarda ilk olarak Muurahainen ve arkadaşları (81) tarafından tarif edilmiştir. Çeşitli miktarlarda sıvı yüklenmesi sonucunda ortaya çıkan gastrik distansiyon, ekzojen CCK ile etkileşerek insanlarda beslenmeyi azaltır.

CCK salgılanması, yeterli miktarda yağ hidrolizine bağlıdır. Sadece 12 karbondan büyük serbest yağ asitleri CCK salgılanmasını uyarabilmektedir. Uzun zincirli yağ asitleri, beslenmenin inhibisyonu için gereklidir. Yağ tarafından indüklenen tokluk hissinin ortaya çıkabilmesi için yağ hidrolizi gerekmektedir. Lipaz inhibisyonu yolu ile yağ hidrolizinin bloke edilmesi, CCK sekresyonunda belirgin azalma ile birlikte (49). Sonuç olarak şunları söylemek mümkündür:

1. Ekzojen CCK sağlıklı gönüllü insanlarda besin miktarını ve kalori alımını azaltmaktadır.
2. İntradoudenal yağ, besin miktarını ve kalori alımını azaltır.
3. Doygunluk hissinin oluşması, yeterli miktarda yağ hidrolizi ile birlikte endojen CCK salgılanmasına bağlıdır.

Sonuçta intradoudenal yağ, insanlarda doyumluğun ortaya çıkmasında absorpsiyon öncesi sinyal olarak görev yapmaktadır. Yeterli yağ hidrolizi sonucunda uzun zincirli yağ asitleri ortaya çıkmaktadır. Uzun zincirli yağ asitleri, endojen CCK salınımını uyarmaktadır. Daha sonra salgılanan CCK abdominal vagus üzerindeki CCK-1 reseptörlerine etki ederek doyumluk sinyallerini beyne iletmektedir (30).

CCK'in beyin dokusundaki keşfini müteakip, bu bölgedeki en yaygın nöropeptitlerden bir tanesi olduğu gösterilmiştir (114). Bu peptitin sinir sonlarında bulunması, düzenli bir şekilde salgılanması, G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak işlev görmesi nedeni ile nörotransmitter özelliklerini tam olarak karşıladığı gösterilmiştir (89). Her ne kadar çeşitli peptit uzunluklarında alt formları bulunsada beyinde en yaygın olarak bulunan formu sülfatlanmış oktapeptit olan CCK-8S'dir. Beyin dokusunda yaklaşık olarak 400 pmol/g seviyesinde bulunmaktadır (90). CCK, her zaman olmasa bile çoğunlukla santral nöronlarda diğer klasik nörotransmitterler ile eşlokalizasyonlu olarak bulunmaktadır. Membran dokusundan uzak bölgelerde, morfolojik olarak belirgin veziküllerin içinde depolanmaktadır. Bu veziküller geniş çaplı veziküller olup nöropeptitlerin yoğunlaşmasına bağlı olarak çekirdeği elektron mikroskobu altında yoğun bir

görünüm sergilemektedir. Bunun aksine GABA gibi klasik transmitterler, daha küçük, şeffaf çekirdekli veziküllerde depolanırlar (39).

CCK'in 2 tip reseptörü bulunmaktadır: CCK-1, CCK-2. Daha öncesinde CCK-A ve CCK-B olarak adlandırılan bu reseptörler, Uluslararası Farmakoloji Birliği (IUPHAR) tarafından sırasıyla CCK-1 ve CCK-2 olarak adlandırılmışlardır (83). CCK, MSS de daha ziyade CCK-2 reseptörlerine bağlanırken, pankreatik dokuda CCK-1 reseptörleri üzerinden etkisini göstermektedir. Bu iki reseptör genetik olarak birbirinden tamamen farklıdır ve 1992 yılında klonlanmıştır (117). En yaygın olan reseptörlerden CCK-1 esas olarak periferik dokularda yerleşmiş olmakla birlikte beyinde belirgin nükleuslarda bulunurken, CCK-2 reseptörleri beyinde ve özellikle de DA den yoğun bölgelerde yaygın dağılım göstermektedirler. CCK'in bellekten doyumluğa ve anksiyeteden ağrı hissine kadar çok yaygın bir spektrumdaki beyin işlevlerine aracılık etmesi de bu yaygın dağılım sayesinde (24).

CCK'in doyumluk verici etkileri düşük afiniteli CCK-1 reseptörleri tarafından düzenlenmektedir. Bu reseptörler CCK'in doyumluk verici etkisinin başlangıç noktası olarak kabul edilen abdominal vagal afferent lifler ve pilorik dairesel kas liflerinde bulunmaktadır (37). CCK, gastrik antrumda bulunan CCK-1 reseptörleri ile gastrik boşalmayı inhibe eder. Vagus sinirinde bulunan CCK-1 reseptörlerinin CCK tarafından uyarılması beyin sapında NTS'dan CART salgılanmasına neden olur. CART ın doyumluk verici etkisi çok yüksektir. Vagatominin, CCK'in doyumluk verici etkisini azalttığı gösterilmiştir (47).

SSS deki CCK-2 reseptörleri DA salınımı üzerine inhibitör bir etkiye sahiptir. CCK'in CCK-2 reseptör subtipi aracılığı ile striatal membranlarda D₂ agonist bağlanma bölgesinin affinitesini azalttığı gösterilmiştir. CCK'in CCK-2 reseptörleri aracılığı ile DA D₂ reseptörlerinin üzerine inhibitör düzenleyici etkisi CCK-2 ve D_{2L} reseptörleri ile transfekte edilen fibroblastlarda da gösterilmektedir (28,110).

Şizofreninin biyolojik temelleri halen aydınlatılabilmiş değildir. Bu konuda üzerinde en çok tartışılan ve araştırılan nörotransmitter DA olmuştur. Beyinde çok iyi tanımlanmış dört DAerjik yolak bulunmaktadır: mezokortikal yolak, mezolimbik yolak, tuberoinfundibuler yolak ve nigrostriatal yolak. Bunlardan ilk ikisi şizofreni etiyojisinin araştırılmasında üzerinde en çok durulan yollar olmuştur.

Beyin sapında ventral tegmental alandan başlayarak limbik beyin bölgelerine uzanan nöronların oluşturduğu mezolimbik yolağın şizofreni hastalığında sanrı ve düşünce bozukluklarıyla birlikte halüsinasyonların oluşumunda da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Şizofreninin pozitif semptomları olarak adlandırılan bu semptomların oluşumundan, mezolimbik DAerjik yolaktaki hiperaktivite sorumlu tutulmaktadır. Ventral tegmental alandan başlayarak limbik korteks de dâhil olmak üzere serebral kortekse uzanan DAerjik nöronların, şizofreninin bilişsel ve negatif semptomlarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Negatif ve bilişsel semptomların ortaya çıkmasından mezokortikal yolaktaki DAerjik yetersizlik sorumlu tutulmuş, uzun sürede bu bölgede devam eden dejeneratif sürecin şizofreni hastalarında semptomlardaki progresif kötüleşmeden ve artan defisitlerden sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

CCK-1 in aktivasyonu, kaudat nucleus ve accumbens bölgelerinde DA salgılanmasını stimule eder. Bu gendeki polimorfizmlerin özellikle paranoid tipte şizofreniye neden olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (107,108). Bir çalışmada da CCK-1 A-1 allelinin kalıcı işitsel halüsinasyonu bulunan hastalarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (97).

Presinaptik aralığa yönelik yapılan çalışmalarda, intra, santral ve posterior nuc. Accumbense CCK uygulanmasının konsantrasyona bağımlı bir şekilde, presinaptik D₂ otoreseptörlerinin afinitesini azaltarak lokal DA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (34). Beklendiği üzere, D₂ reseptör agonisti olan pergolid'in intra-accumbens uygulanması, presinaptik D₂ otoreseptörlerini indüklemek suretiyle lokal DA salınımını azaltmıştır. CCK'in DA salınımı üzerine tek başına herhangi bir etki gösteremediği dozlarda, pergolidle eşzamanlı uygulanmasının, pergolid tarafından indüklenen accumbens DA salınımındaki inhibisyonu antagonize ettiği gösterilmiştir. Bu etki CCK-2 reseptör alttipi sayesinde olmaktadır, çünkü CCK-2 reseptör antagonisti olan PD134308 in pergolid ve CCK ile eşzamanlı uygulanması, pergolid tarafından indüklenen lokal DA salınımındaki azalmayı tekrar yerine getirmiştir. CCK'in NAC GABA salınımını CCK-2 reseptörünün aracılık ettiği bir mekanizma ile arttırdığı düşünülmektedir. Postsinaptik GABAerjik nöronlar üzerindeki DA'nın D₂ reseptörleri aracılığı ile gösterdiği inhibitör etki CCK-2 nin aracılık ettiği bir mekanizma ile CCK tarafından azaltılmaktadır. D₂ reseptör affinitesi CCK-2 reseptör subtipinin aktivasyonu ile azaltılmaktadır, çünkü bu etki, CCK-2 reseptör antagonisti olan PD134308

tarafından antagonize edilirken, CCK-1 antagonisti olan L-364,718 tarafından antagonize olmamaktadır (110).

Atipik antipsikotik kullanımı sonrasında ortaya çıkan kilo alımı ve metabolik yan etkiler gittikçe artan bir önem kazanmaktadır. Özellikle klozapin ve olanzapin kullanan hastalarda tedavinin başlangıcı ile birlikte özellikle karbonhidrat ve kalori içeriği yüksek besinlere karşı bir affinite gelişmekte ve sedasyon nedeni ile hareketin kısıtlanması ile birleşince büyük ölçülerde kilo alımına yol açmaktadır. Ortaya çıkan bu yeme bozukluğu bulimia hastalığında görülene benzer şekilde adeta tıknırcasına yeme ile karakterize olabilmektedir. Bulimia hastalarında yemeye karşı CCK cevabında bir azalma olduğu ve bu nedenle yemek sonrasında doyumluk hissinin ortaya çıkmadığı ve daha büyük miktarlarda besin tüketildiği belirtilmiştir (31). Aynı zamanda, artmış besin boyutlarının, bulimik hastalardaki tıknırcasına yeme ataklarının oluşumu ile de ilgili olduğu belirtilmiştir. Çeşitli çalışmalarda da anoreksi hastalarında postprandiyal CCK sekresyonunda azalma olduğu belirtilmiştir (38). Benzer bir mekanizmanın antipsikotik kullanımına bağlı kilo alımında da geçerli olabileceği ve antipsikotik kullanımının kolesistokinin metabolizması üzerinde yaptığı değişiklik ile kilo alımına yol açtığı düşünülebilir.

(3) *GHRELİN*

Ghrelin, 28 aminoasitli gastrointestinal sistemden salgılanan, yakın zamanda keşfedilmiş bir peptittir. Oreksijenik özelliği olan tek gastrointestinal peptittir. Mide tarafından salgılanır ve mide boşalmasını etkilemeden beslenmeyi artırır. Yemekten önce plazma ghrelin seviyesi pik yapar ve yemekle birlikte azalır.

Ghrelin ilk olarak growth hormon salgılatıcı reseptörün (GHSR) endojen ligandı olarak gösterilmiştir. Growth hormon (GH) anterior pitüiter bezden salgılanan, tüm vücutta hücre büyümesini, karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasını, su ve elektrolit dengesini düzenleyen çok işlevli bir hormondur. Önceleri salınımının iki mekanizma ile düzenlendiği sanılmaktaydı. Hipotalamik GHRH tarafından stimüle edildiği ve somatostatin tarafından da inhibe edildiği düşünülmekteydi. Yakın zamanda GH salgılanmasını düzenleyen üçüncü bir mekanizma ortaya çıkarılmıştır ki buna da Growth Hormon Salgılatıcılar (GHS)

adı verilmiştir. GHS'lar sentetik bileşikler olup G Proteinine bağlı bir mekanizma sayesinde GHS reseptörlerine bağlanmak suretiyle GH salgılanmasını arttırmaktadırlar. Ghrelin, GHS reseptörlerinin endojen bir ligandıdır. İlk olarak insan ve fare mide dokusundan elde edilmiştir. GHRH, GHRH reseptörüne bağlanmak suretiyle intraselüler cAMP'yi arttırarak etkisini gösterirken, GHS'ler, farklı bir reseptöre bağlanarak inositol 1,4,5-trifosfat sinyal transdüksiyonu yolu ile intraselüler Ca^{2+} miktarını arttırmaktadırlar. G proteinine bağlı 7 transmembran üniteden oluşan GHS reseptörü 1996 yılında tanımlanmıştır (119).

GHS reseptörlerinin keşfinden sonra bunun endojen ligandları araştırılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda bu reseptörün endojen ligandının mide dokusunda yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiş ve sonrasında saf olarak elde edilerek "Ghrelin" olarak adlandırılmıştır. "Ghre" kelimesi "Ghrow" un kökü olup büyümek anlamındadır.

Ghrelin'in doku dağılımı: Farelerde ghrelin mRNA'sı mide dokusunda tespit edilmiştir. Sonrasında yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda ghrelin içeren hücrelerin mide dokusunda submukozal alanda bulunan özelleşmiş endokrin hücreler olduğu gösterilmiştir. Bunun da ötesinde ghrelinin insan plasmasında 100-120 fmol/ml düzeylerinde tespit edilmiş olması da bu peptitin sindirim enzimleri gibi intestinal sisteme salgılanmadığını, kan yolu ile sistemik bir etkiye yolaştığını göstermektedir. MSS'deki ghrelin içeriği çok azdır. Yapılan immünohistokimyasal çalışmalar sonucunda hipotalamusun arcuat nükleusunun küçük bir kısmında ghreline yanıt veren nöronal hücreler olduğu tespit edilmiştir ki bu da ghrelinin beslenmenin düzenlenmesinde etkisi olduğunu düşündürmüştür (62).

Ghrelin'in fizyolojik işlevleri: GHSlar GH salgılanmasını stimüle etmektedirler ve GHS reseptörlerinin endojen ligandı olan ghrelinin de GH salgılanmasını arttırıcı etkisi bulunmaktadır, ancak bu etki doza bağlı bir etkidir. Ghrelin direk olarak ptiüter bez üzerine etki etmektedir ancak buradan salgılanan diğer hormonlar üzerine etkisi olduğu gösterilememiştir. Ghrelinin hem farelerde hem de insanlarda intravenöz yoldan uygulanmasının GH salınımını kuvvetli bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Farelerde beyin omurilik sıvısı içine yapılan enjeksiyon da doza bağımlı bir şekilde GH salgılanmasını arttırmaktadır. Bu da ghrelinin mideden salgılanarak dolaşıma verildiğini ve ptiüter bez üzerinde GH salınımı üzerine direkt bir etkisi olduğunu göstermektedir (109).

Ghrelinin diğ er bir önemli etkisi de hipotalamus üzerinden iştah arttırıcı etkisidir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda ghrelin içeren nöronların hipotalamus üzerinde arcuat nükleusda iştahın düzenlendiğı bölgede yer aldığı gösterilmiştir. Farelerde serebral ventriküllerin içine ghrelin enjekte edilmesinin beslenmeyi önemli derecede arttırdığı gösterilmiştir. Aslında ghrelinin bilinen bütün peptitlerin içinde en iştah arttırıcı olan peptit olduğı düşünülmektedir. Aslında bu etkisini de kısmen, arcuat nucleusda bulunan iştah arttırıcı peptitler olan AGRP ve NPY'yi sentezleyen genleri uyararak yaptığı düşünülmektedir (54,122). Hipotalamusun arcuat nucleusunda NPY ve AGRP eşlokalisasyonlu olarak yer almaktadırlar. Lateral hipotalamik alan, her ikisi de beslenmeyi arttıran 2 peptit olan oreksinler ve Melanin Concentrating Hormon içeren nöron ağılarını bünyesinde barındırmaktadır. NPY terminalleri fazla miktarda mevcuttur ve özellikle de NPY'nin iştah arttırıcı etkilerine neden olan NP-Y5 reseptörü yönünden zengindir (119).

Ghrelin, plazma seviyelerindeki fizyolojik yükselme dozunda insanlara ve hayvanlara uygulandığı zaman hızlı bir şekilde beslenmeyi arttırmaktadır. Bunun ötesinde kronik ghrelin uygulanması da vücut ağırlığını arttırmaktadır. Dolaşımdaki ghrelin miktarı, VKİ ve vücut yağı kitlesi ile açlık insülin ve leptin miktarı ile ters orantılıdır, ki bunların hepsi obezitede artmaktadır. Bu da ghrelinin obezitede primer bir sebep olmadığını göstermektedir. Ghrelin seviyeleri obes hastalarda kontrol grubuna oranla % 27 daha düşük bulunmuştur. Bu da aşırı beslenmeye sekonder bir olay olarak düşünülebilir (47).

Murashito ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada 7 şizofreni hastasında, 6 aylık olanzapin tedavisi sonrasında plazma ghrelin seviyelerinin anlamlı olarak yükseldiğı tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada ise son 4 hafta içinde her hangi bir tedavi kullanmamış olan 13 şizofreni hastası çalışmaya alınmıştır. Bu hastalar ortalama 14,5 mg. dozunda olanzapin kullanmışlardır. Serum ghrelin, adiponektin, leptin ve insülin düzeyleri ile birlikte kilo ve açlık kan şekeri de başlangıçta ve 4.haftada ölçülmüştür. Serum ghrelin seviyelerinde azalma ve leptinde artma tespit edilirken, adiponektin ve insülin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir. Kiloda anlamlı bir artış varken, açlık kan şekerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilememiştir. Bu  alışmadanın sonucunda ghrelin seviyelerindeki azalma, ghrelinin, olanzapine bağlı kilo alımı ve diyabet riskindeki artışta primer olarak rol oynamadığını, hatta bu azalmanın kilo alımına

bağlı gelişen bir kompensasyon olduğunu düşündürdüğü belirtilmiştir (52). Togo ve arkadaşlarının (111) yaptığı bir çalışmada olanzapin ve risperidon kullanan şizofrenik erkek hastalarda ghrelin konsantrasyonları ölçülmüş ve bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Bir başka çalışmada da kilo alımı etkisi olan antidepresanlar (mirtazapin ve triptamin) ile böyle bir etkisi olmayan antidepresanlar arasında ve aynı şekilde kilo alımına neden olan antipsikotikleri kullanan hastalar ile böyle bir etkisi olmayan antipsikotikleri kullanan hastalarda 2 haftalık tedavi sonrasında serum ghrelin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır (50).

Görüldüğü gibi bu konuda yapılan çalışmalarda ortaya çıkan bulgular çelişkilidir. Murashito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta sayısının düşük olması dikkat çekerken yapılan tüm çalışmalarda şizofreni hastalarının değerlendirilmesi geçmişte kullanılmış olan antipsikotik tedavilere bağlı ortaya çıkmış olması muhtemel sonuçları da gözönünde bulundurmanız gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle daha öncesinde hiç antipsikotik ilaç kullanmamış olan ilk atak psikotik bozukluk hastalarında ilaç kullanımı sonrası ortaya çıkan değişikliklerin izlenebileceği bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

A. ÖRNEKLEM

Hastalar GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Polikliniği'ne Ocak-Mayıs 2007 tarihleri içinde başvuran ve psikotik semptomları olan hastalar içinden seçildi. Tanı koymak için DSM-IV (2) şizofreni tanı kriterleri kullanıldı. Tanı en az iki bağımsız psikiyatri uzmanının değerlendirmesi sonucu kesinleştirildi. Görüş ayrılığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınması kararlaştırılan hastalar kliniğe yatırıldı. Ayrıntılı bir anamnez, ruhsal ve nörolojik muayene ile birlikte fizik muayene ve aile öyküsü alındı. Tüm hastaların başlangıçta karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri;

1. 18-45 yaş arası erkek olmak.
2. Ayrıntılı bilgilendirme sonrası onam vermiş olmak.

Çalışmaya alınmama ve çalışmadan çıkarılma kriterleri;

1. Nörolojik hastalık ve bilinç kaybına yol açan kafa travması öyküsü olanlar,
2. Halen devam eden madde kötüye kullanımı öyküsü (nikotin hariç) olanlar,
3. Geçmişte veya halen herhangi bir nedenle antipsikotik ilaç kullanım öyküsü olanlar,
4. VKİ'i 30'un üzerinde olanlar,
5. Bilinen endokrin veya metabolik hastalık öyküsü olanlar,
6. Kendisi veya yakınlarınca çalışmaya onam vermeyen hastalar,
7. Oral yol ile ilaç kullanamayacak derecede ağır veya tedaviye uyum gösteremeyen hastalar,
8. Tedavi süresince karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinde tehlikeli bozulmalar gösteren veya başka nedenlerle acil müdahale gerektiren hastalar (örn. suicid düşüncesi nedeni ile acil EKT gerektiren) hastalar.

Çalışmaya alınan hastalar altı hafta boyunca klinikte yatırılarak tedavi edildi. Hastaların hepsi klinikte yattıkları süre içinde diğer tüm yatan hastalara da uygulandığı şekliyle sabit kalorili diyet ile beslenmişlerdir.

Kontrol grubu ise GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'nde görev yapmakta olan, bilinen herhangi bir metabolik ve psikiyatrik hastalığı olmayan sağlıklı askerler içinden seçilmiştir.

Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, boy, VKİ, tedavi öncesi ağırlık, bel çevresi, eğitim ve sigara kullanımı konusunda anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Tüm hasta ve kontrol grubu denekler erkek ve bekar (Tablo 3-1).

Tablo 3-1: Hasta grubunun başlangıç verilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Değerlendirme Ölçütü	Hasta Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=22)	İstatistiksel Analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	t	p
Yaş	21,70±1,13	21,23±0,75	-1,49*	0,136
Eğitim (yıl)	9,25±3,21	8,00±4,01	1.119	0.27
Sigara (adet/gün)	7,70±8,34	11,41±7,88	-1.478	0.147
Boy (cm)	174,20±5,75	175,09±7,38	-0.438	0.664
Tedavi öncesi ağırlık (kg)	66,85±8,08	68,59±7,51	-0.721	0.475
Tedavi öncesi VKİ (kg/ m ²)	21,99±2,19	22,37±1,98	-0.575	0.569
Bel çevresi (cm)	78,65±7,08	82,72±7,14	-1,85	0,07

*z(Mann-Whitney U); VKİ: Vücut Kitle İndeksi; Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

Çalışmaya katılması uygun görülen hastanın kendisine ve/veya yakınlarına kullanılacak ilacın olası etki ve yan etkileri açıklanarak ve çalışma süresince izlenecek prosedür anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alınmıştır (EK-1). Ayrıca çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulunca onaylanmıştır (Sayı No: B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK-408.).

B. GEREÇ

Hastalık şiddeti ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için PANSS, BPRS ve CGI ölçekleri kullanılmıştır.

(1) Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS) (EK-2)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Kay ve arkadaşlarınca (59) oluşturulmuş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Kostakoğlu ve arkadaşları (65) tarafından yapılmıştır. Otuz maddelik ve 7 puanlı şiddet değerlendirmesi içeren yarı yapılandırılmış bir görüşme ölçeğidir. Bu 30 maddenin 18'i Kısa Psikiyatrik Değerlendirme Ölçeği (BPRS), 12'si ise Psikopatoloji Değerlendirme Ölçeği'nden uyarlanmıştır. PANSS tarafından değerlendirilen 30 psikiyatrik parametreden yedisi pozitif sendrom alt ölçeğine, yedisi negatif sendrom alt ölçeğine, geri kalan onaltısı genel psikopatoloji alt ölçeğine aittir.

PANSS'da tüm maddeler tanımlanmakta ve bu maddelere ait 7 şiddet puanının herbiri için yapılan detaylı açıklamalar tüm maddelere eşlik etmektedir. Yedi puanlı değerlendirmede psikopatolojinin artan düzeyleri yansıtılmaktadır: 1=yok, 2=çok hafif, 3=hafif, 4=orta, 5=orta/ağır, 6=ağır, 7=çok ağır. PANSS puanlaması her maddenin puanlarının toplanması ile yapılmaktadır; pozitif ve negatif sendrom altölçekleri için potansiyel puan aralığı 7-49, genel psikopatoloji için ise 16-112'dir.

(2) Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) (EK-3)

Overall ve Gorham (85) tarafından geliştirilmiştir. Türkçe çevirisinin geçerlik ve güvenilirliği Soykan ve ark. (102) tarafından yapılmıştır. Ölçek, şizofrenide ve diğer psikotik bozukluklarda psikotik ve bazı depresif belirtilerin şiddetinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmakta olup, 18 alt maddeden oluşmuştur. Dokuz madde (3,4,6,7,13,16,17,18'nci maddeler) gözleme, diğer dokuz madde ise (1,2,5,8,9,10,11,12,15'nci maddeler) hastanın bildirimine dayalı

olarak puanlanmıştır. Puanlama semptomun şiddetine göre, hastanın son bir ay içindeki durumu göz önünde bulundurularak (0=semptom yok, 1=çok hafif, 2=hafif, 3=orta, 4= şiddetli, 5=oldukça şiddetli, 6=çok şiddetli) yapılır. Ölçeğin kavramsal dezorganizasyon, halüsinatuar davranış, şüphecilik ve alışılmamış düşünce içeriği alt maddeleri “pozitif semptomları” (BPRS pozitif); emosyonel çekilme, künt duygulanım, psikomotor gerileme ve dezorganizasyon alt maddeleri “negatif semptomları” (BPRS negatif) gösterir.

(3) Genel Klinik İzlenim Ölçeği (Clinical Global Impressions: CGI) (EK-4)

Hastalığın şiddeti ve iyileşme derecesindeki değişiklikleri değerlendirmek için ilk defa Guy tarafından kullanılmıştır (45). Şiddeti ve genel iyileşmeyi ölçen iki alt ölçekten oluşur. Hastalığın şiddeti; 1=normal, hasta değil, 2=sınırdaki mental hasta, 3=hafif derecede hasta, 4=orta derecede hasta, 5=belirgin derecede hasta, 6=ileri derecede hasta, 7=en ağır hasta şeklinde puanlanır. Genel iyileşme ise; 1=çok iyileşti, 2= oldukça iyileşti, 3=çok az iyileşti, 4=değişiklik yok, 5=çok az kötüleşti, 6= oldukça kötüleşti, 7=çok kötüleşti şeklinde derecelendirilir. Her iki alt ölçek birden ya da yalnızca birisi kullanılabilir. Bu çalışmada şiddet alt ölçeği kullanılmıştır.

C. YÖNTEM

(1) Hastaların sınıflandırılması

Hastalarda 6 haftalık tedavi sonrasında, başlangıç BPRS puanı 40 ve üzerinde olan hastalar için BPRS puanlarında ortaya çıkan %25’in üzerindeki azalma, başlangıç BPRS puanı 40’ın altında olanlar için ise %20 ve üzerindeki azalma tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir. Bunun altındaki değerler ise tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirilmiştir (103).

Altı haftalık tedavi sonrasında CGI hastalık şiddeti puanları 3 ve altında olan hastalar “Hızlı Yanıt Grubu (HYG)” olarak, 4 ve üzerinde olanlar ise “Yavaş Yanıt Grubu (YYG)” olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar arasında klinik görünümüne göre de bir sınıflama yapılarak iki grup oluşturulmuştur: Pozitif Belirtili Psikotik Hastalar ve Negatif Belirtili Psikotik Hastalar. Bu klinik ayrımın yapılmasında da Andreasen ve arkadaşlarının (3,4,5) ortaya koyduğu tanı ölçütleri kullanılmıştır.

(2) İlaç Kullanımı

Tüm hastalara olanzapin 10 mg/gün dozunda başlanmıştır. Çalışma süresince doz bireyselleştirilmiştir. Klinik yanıtı (PANSS puanlarındaki değişim esas alınarak) ve hastaların toleransına göre olanzapin dozu 5 mg'lık artışlarla 20 mg/gün dozuna kadar çıkılmıştır. Dozlar bir üst seviyeye, psikiyatristin klinik izlenimi ve PANSS puanlarına göre, bir önceki dozda en az 2 hafta bekledikten sonra çıkılmıştır. Hastalar yan etki çıkmadığı sürece çalışma boyunca etkin dozda tutulmuştur. Hastalara tedavi uyumunu arttırmak için olanzapinin Türkiye'de ticari olarak sunulan ağızda eriyen tablet formları uygulanmıştır. Sadece 10 mg/gün kullanan hastaların dozları akşam 20:00 da, 10 mg/gün'ün üzerindeki dozlar ise sabah ve akşam 12'şer saat aralıklarla olmak üzere 2 doza bölünerek uygulanmıştır.

Hastalara tedavi öncesinde eksitasyonun dindirilmesi amacıyla veya tedavi süresince sedasyon sağlamak veya eksitasyonu dindirmek amacıyla sadece lorazepam (maksimum;2,5 mg/gün) uygulanmasına izin verilmiştir. Olanzapin kullanımına bağlı ekstrapiramidal semptom ortaya çıkan hastalara biperiden (2-6 mg/gün oral) tedavisi eklenmiştir. Bunun dışında herhangi bir ilaç kullanılmasına izin verilmemiştir.

(3) Ağırlık, kilo, bel çevresi ve VKİ'nin değerlendirilmesi:

Hastalar tedavi öncesinde ve tedavi başladıktan sonra haftalık olarak, sabah aç karnına elle ayarlanan kantarlı baskülde, sürekli aynı baskül kullanılacak şekilde tartılmışlardır. VKİ değeri, kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden uzunluğun karesine bölümü ile elde edilmiştir. Bel çevresi de haftalık olarak sabah aç karnına, göbek noktası hizasından hasta karnını içine çektikten sonra bel çevresinin santimetre cinsinden ölçümü ile elde edilmiştir.

(4) Açlık kan şekeri, Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserit, Total kolesterol/HDL kolesterol seviyelerinin tespiti:

Tedavi başlangıcından önce, tedavinin 2. ve 6. haftalarının sonunda sabah aç karnına alınan kan örneklerinden GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Olympus AU600 Autoanalyzer (Olympus Japan) kullanılarak ölçümler yapılmıştır.

(5) Leptin, Kolesistokinin ve Ghrelin seviyelerinin tespiti:

Hastalardan tedavi öncesi ve altıncı haftanın sonunda aç karnına EDTA'lı tüplerde alınan kan örneklerine 500IU/ml olacak şekilde aprotinin eklenmesini takiben derhal 4°C ısıda 1600 x g hızında 15 dakika santrifüj edilerek plazma örnekleri elde edilmiştir. Elde edilen bu plazma örnekleri 0.5 ml.lik parçalar halinde ayrılarak -85 °C'de ölçümler yapılana kadar dondurularak bekletilmiştir.

Ölçümler GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı'nda Ghrelin (Human) ve Kolesistokinin Octapeptide için Phoenix Pharmaceuticals, Inc., Leptin için ise Biosource Europe S.A. tarafından üretilen kitlerin ELISA yöntemi ile çalışılmasıyla ortaya çıkan absorbans değerlerinin Microplate Reader RT-2100C okuyucuda 450 nm'de okunması ve bu değerlerin standart eğri üzerine yerleştirilmesi ile yapılmıştır. Değerler ng/ml olarak elde edilmiştir.

(6) İstatistik Değerlendirme

Çalışmada elde edilen veriler “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0” paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma verileri ortalama, standart sapma, sayısal ve yüzde değerler gibi tanımlayıcı istatistiksel parametreler ile ifade edilmiştir. Verilerin parametrik dağılıma uyup uymadığının tespiti için “ One Sample Kolmogorov-Smirnov Testi” uygulanmıştır. Parametrik değerlerin ikili grup karşılaştırılmaları “Student t testi”, non-parametrik örneklem için “Mann Withney U testi” ile yapılmıştır. Bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise parametrik dağılım gösteren veriler için “Bağımlı gruplar için t testi”, non-parametrik dağılım gösteren gruplarda ise “Wilcoxon testi”

uygulanmıştır. Gruplarda birden çok kez yapılan ölçümler arasında farklılık olup olmadığının ve var ise bu farklılığın diğer faktörlerden etkilenip etkilenmediğinin tespiti için ise “Tekrarlı Ölçümler Varyans Analizi” kullanılmıştır. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Ocak-Mayıs 2007 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Polikliniğine başvuran ve psikotik semptomları olan 245 hasta değerlendirmeye alındı. Bunların içinden geçmişte psikotik atak geçirmiş olanlar, herhangi bir nedenle antipsikotik ilaç kullanımı öyküsü olanlar ve duygudurum belirtileri ön planda olan hastalar çalışmaya alınmadı. İlk atak psikotik bozukluk tanısı alan 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 2 tanesi acil EKT tedavisi gerektirmesi nedeni ile, 2 tanesi de takip esnasında duygudurum bozukluğu belirtilerinin daha belirgin hale gelmesi üzerine çalışmadan çıkarıldı. Bir hasta da ailesinin isteği üzerine çalışmaya devam etmek istemedi. Çalışma 20 hasta ile tamamlandı.

CGI puanlaması kullanılarak yapılan değerlendirme sonrasında hastaların %60'ı ($n=12$) Hızlı Yanıt Grubu (HYG)'na, %40'ı ($n=8$) ise Yavaş Yanıt Grubu (YYG)'na dahil edilmiştir.

Andreasen ve arkadaşlarının (5) ortaya koyduğu kriterler kullanılarak yapılan sınıflandırmada da 12 hasta "Pozitif Belirtili", 8 hasta da "Negatif Belirtili" olarak sınıflandırılmıştır.

Pozitif belirtili hastaların %75'i ($n=9$) HYG'da yer alırken, negatif belirtili hastaların %37,5'u ($n=3$) HYG da yer almıştır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Fisher's exact test $p=0,167$).

ETKİNLİK

BPRS puanlaması kullanılarak yapılan yanıt değerlendirmesinde, hastaların %80'i ($n=16$) tedaviye yanıt verirken %20 hasta ($n=4$) 6 haftalık tedavi sonrasında tedaviye yanıt vermez kalmışlardır.

Hastalarda yapılan PANSS değerlendirmesi sonucunda total puanlarda, negatif, pozitif ve genel psikopatoloji alt ölçeklerinde 2. ve 6. haftalarda anlamlı bir azalma görülmektedir (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Hastaların tedavi öncesi, 2.hafta, 6.hafta PANSS puanlarının karşılaştırılması (n=20).

Etkinlik Değerlendirmesi	0.Hafta	2. Hafta	6. Hafta	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	F*	p
PANSS Toplam	95,15±14,78	70,00±19,17	58,00±24,38	20,017	0.001
PANSS Pozitif	21,35±4,07	14,9±4,47	11,25±4,53	23,026	0.001
PANSS Negatif	24,45±8,50	17,25±5,74	16,15±7,35	13,379	0.001
PANSS Genel Psikopatoloji	49,35±6,90	37,85±10,98	30,60±13,89	22,139	0.001

*Tekrarlı ölçümler varyans analizi; PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği;

Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

TEDAVİ DOZU, EK İLAÇ KULLANIMI VE YAN ETKİLER

Hastaların tamamında doz titrasyon ile 20 mg/gün'e çıkarılmıştır. Hastaların %25'inde (n=5) eksitasyonun dindirilmesi amacıyla çeşitli zamanlarda lorazepam kullanılmıştır (Doz: maksimum 2,5 mg/gün). Ekstrapiramidal semptom ortaya çıkan 6 (%30) hastada ise 2-6 mg/gün dozlarında biperiden kullanılmıştır.

Hastalarda tedavinin kesilmesini veya ek tedaviyi gerektirecek başkaca bir yan etki gözlenmemiştir.

TEDAVİ SONRASI METABOLİK BULGULAR VE LİPİD PROFİLİ

Tedavi öncesinde total kolesterol, açlık kan şekeri, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamazken, hasta grubunun HDL kolesterol seviyeleri kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde daha yüksekti. Bununla bağlantılı olarak da kolesterol/HDLkolesterol oranı da hasta grubunda anlamlı derecede daha düşük olarak saptanmıştır (Tablo 4-2).

Tablo 4-2: Hasta grubu ile kontrol grubunun tedavi öncesi açlık kan şekeri ve lipid profillerinin karşılaştırılması.

Ölçüm (mg/dl)	Hasta Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=22)	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	t	p
Açlık kan şekeri	79,90±6,30	76,18±6,52	1,88	0,067
Total kolesterol	158,10±46,53	141,46±22,33	1,45	0,157
HDL kolesterol	43,25±9,10	31,91±5,78	4,77	0,001
LDL kolesterol	96,95±34,17	90,09±18,29	0,80	0,431
Total kolesterol/ HDL kolesterol oranı	3,66±0,78	4,56±1,02	-3,23	0,002
Trigliserit seviyesi	89,55±46,91	97,09±48,67	-0,51	0,612

Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

Hastalar tedavi boyunca ortalama 7,20 (sd:±3,44; minimum:0, maksimum:12) kilo almışlardır. Hastaların %85'inin (n=17) vücut ağırlıkları başlangıç vücut ağırlığına oranla %7'nin üzerinde artış göstermiştir. Hastaların tedavi sürecinde VKİ değerleri ve bel çevreleri de anlamlı bir şekilde artış göstermiştir (Tablo 4-3) .

Tablo 4-3: Hasta grubunun VKİ ve bel çevresi değerlerinin tedavi süresince değişimi (n=20).

Ölçüm	0.Hafta	2. Hafta	6. Hafta	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss	F*	p
VKİ (kg/ m ²)	21,99±2,19	23,34±2,11	24,38±2,44	58,82	0,001
Bel çevresi (cm)	79,37±6,48	83,95±6,07	87,21±6,61	36,57	0,001

* Tekrarlı ölçümler varyans analizi; VKİ:Vücut Kitle İndeksi; Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

Hastaların VKİ değerlerinde görülen bu artış etkinlikle ilişkili bulunmuştur. HYG'da yer alan hastaların VKİ değerlerinde YYG'da yer alan hastalara oranla belirgin bir şekilde daha fazla artış olduğu görülmüştür. VKİ değerlerinde gözlenen bulgulara paralel şekilde bel çevresi değerlerindeki artış da tedaviye alınan yanıtla orantılı bulunmuştur. HYG ile YYG arasında belçevresi değişimlerinde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır (Tablo 4-4).

Tablo 4-4: Hızlı yanıt ve yavaş yanıt grubu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası VKİ ve bel çevresi değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması.

Ölçüm	HYG (n=12)	YYG (n=8)	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	t	p
VKİ değişimi (kg/ m ²)	2,92±0,76	1,57±1,24	3,03	0,007
Bel çevresi değişimi (cm)	11,25±5,19	4,75±5,06	2,77	0,013

HYG:Hızlı Yanıt Grubu; YYG:Yavaş Yanıt Grubu; VKİ:Vücut Kitle İndeksi; Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

Altı haftalık tedavi süresince hastaların açlık kan şekeri ve HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken total kolesterol, LDL kolesterol , total kolesterol/HDL kolesterol oranı ve trigliserit seviyelerinde anlamlı bir artış görülmüştür (Tablo 4-5).

Tablo 4-5: Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekeri ve lipid profilindeki değişikliklerin karşılaştırılması (n=20).

Ölçüm	0.Hafta	6.Hafta	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	t	p
Açlık kan şekeri	79,90±6,30	76,55±10,83	1,156	0,262
Total kolesterol	158,10±46,53	197,40±45,88	-4,317	0,001
HDL kolesterol	43,25±9,10	43,45±7,25	-0,085	0,933
LDL kolesterol	96,95±34,17	123,20±35,65	-3,455	0,003
Total kol./HDL kol. oranı	3,66±0,78	4,59±1,04	-4,433	0,001
Trigliserit	89,55±46,91	152,40±80,46	-4,101	0,001

Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

Hastaların %25'inde (n=5) tedavi sonrası trigliserit seviyeleri 200 mg/dl'nin üzerine çıkmıştır.

Tedavi süresince ortaya çıkan kolesterol seviyesindeki artış büyük oranda LDL kolesterol seviyelerindeki artış ile korelasyon göstermekteydi ($r=0,857$, $p=0,001$).

LEPTİN

Tedavi öncesinde leptin değerlerinde hasta grubu ($3,09\pm2,28$ ng/ml) ile sağlıklı kontroller ($2,84\pm2,23$ ng/ml) arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($t=0,352$, $p=0,726$).

6 haftalık olanzapin tedavisinden sonra hastaların leptin değerleri anlamlı bir şekilde yükselme göstermiştir (Tablo 4-6).

Leptin seviyelerindeki artış tedaviye yanıt ile ($F=2,110$; $p=0,164$) veya hastalık alt grubu ile ($F=0,274$; $p=0,607$) ilişkili bulunmadı.

Tablo 4-6: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası sonrası leptin seviyelerinin karşılaştırılması (n=20).

Ölçüm (ng/ml)	0.Hafta	6.Hafta	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	t	p
Leptin	3,09±2,28	8,42±6,40	-4,623	0,001

Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

KOLESİSTOKİNİN (CCK)

Tedavi öncesi CCK oktapeptit değerlerinde hasta grubu ($0,39\pm0,19$ ng/ml) ile kontrol grubu ($0,34\pm0,18$ ng/ml) arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($t=0,802$, $p=0,427$).

6 haftalık olanzapin tedavisinden sonra CCK oktapeptit seviyelerinde bir azalma görülmekteyse de ($0,29\pm0,15$ ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($t=1,652$, $p=0,115$).

Negatif belirtili hastaların başlangıç kolesistokinin değerleri ($0,50\pm0,18\text{ng/ml}$) pozitif belirtili hastalara göre ($0,32\pm0,18$) daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Aradaki fark anlamlılık sınırına yakındır ($z= -1,892$, $p=0,057$).

Negatif belirtili hastalarda başlangıçta yüksek olan kolesistokinin değerleri 6 haftalık tedavinin ardından anlamlı bir şekilde azalma gösterirken, pozitif belirtili hastalarda bu azalma görülmemektedir (Tablo 4-7).

Tablo 4-7: Hastalık alttiplerinde (pozitif, negatif semptomlu) CCK değerlerinde tedavi ile birlikte ortaya çıkan değişim.

Ölçüm (ng/ml)	Pozitif Semptomlu (n=12)	Negatif Semptomlu (n=8)	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	F*	p
0.Hafta	$0,32\pm0,18$	$0,50\pm0,18$	5,503	0,031
6. Hafta	$0,33\pm0,17$	$0,24\pm0,10$		

* Tekrarlı ölçümler varyans analizi; Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

YYG hastalarında tedavi öncesi değerler, HYG hastalardan daha yüksek olup tedavi ile birlikte anlamlı bir azalma göstermekteyken; HYG hastalarda bu azalma görülmemektedir (Tablo 4-8).

Tablo 4-8: Hızlı yanıt ve yavaş yanıt grubu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası CCK değerleri arasındaki farkın karşılaştırılması.

Ölçüm (ng/ml)	HYG (n=12)	YYG (n=8)	İstatistiksel analiz	
	Ort±ss	Ort±ss	F*	p
0.Hafta	$0,32\pm0,18$	$0,50\pm0,18$	4,736	0,043
6. hafta	$0,32\pm0,17$	$0,25\pm0,14$		

* Tekrarlı ölçümler varyans analizi; HYG:Hızlı Yanıt Grubu; YYG:Yavaş Yanıt Grubu;

Ort±ss:Ortalama±Standart Sapma

GHRELİN

Tedavi öncesi ghrelin değerleri hasta grubunda ($20,60 \pm 24,46$) kontrollere göre ($8,08 \pm 1,15$) anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($z=-2,361$, $p=0,018$). Tedavi sonrasında ghrelin değerlerinde ($7,91 \pm 0,90$) anlamlı bir azalma mevcuttur ($z=-3,062$; $p=0,002$). Altıncı haftada hastaların ghrelin değerleri kontroller ile benzer düzeye gerilemiştir ($z=-0,730$, $p=0,465$).

Ghrelin değerlerindeki bu değişme, hastalık alt grupları ile ($F=1,324$; $p=0,265$) veya tedavi etkinliği ile ($F= 0,291$; $p=0,596$) ilişkili bulunmamıştır.

5.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

A. Etkinlik İle Kilo Alımı Arasındaki İlişki

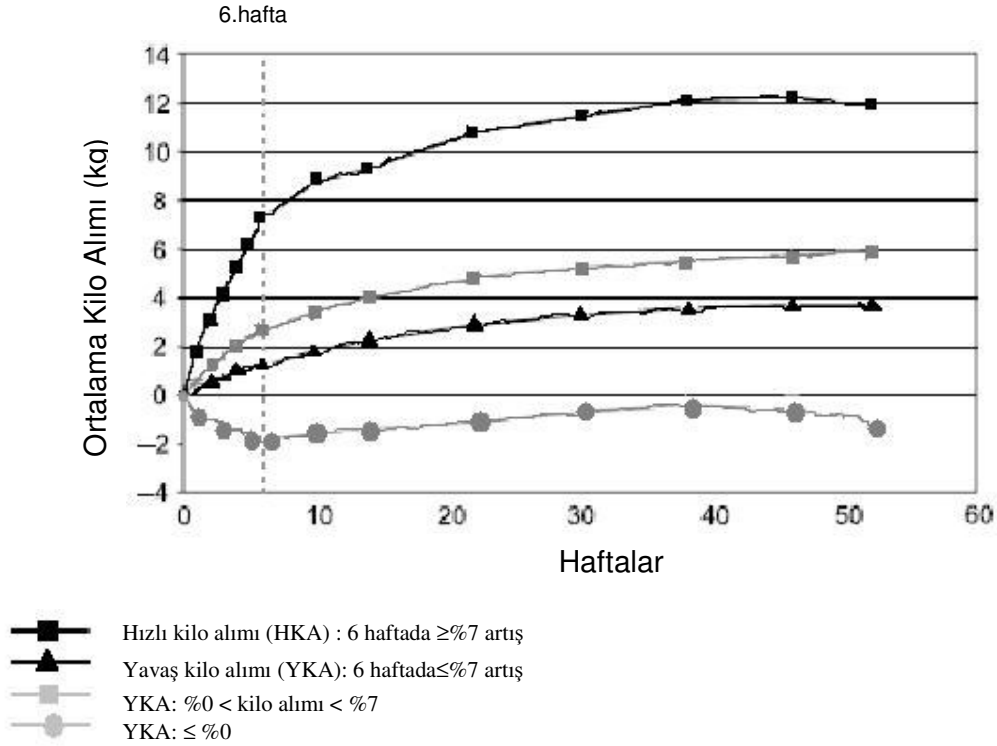
Olanzapin, 1997 yılında FDA tarafından onaylanarak gerek A.B.D.'de gerekse tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmış olup şizofreni ve mani tedavisinde etkin bir ilaçtır. Çalışmamızda, 6 haftalık bir tedavi sonrasında hastaların total PANSS puanlarında anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Aynı şekilde PANSS ile yapılan değerlendirmenin negatif ve pozitif alt ölçeklerinde de ayrı ayrı anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Altı haftalık tedavi süresi sonunda tedaviye yanıt %80 olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular geçmiş literatür bulguları ile uyumlu görünmektedir (10,11,36,105,112).

Haloperidol ile karşılaştırmalı çalışmalarında olanzapinin, negatif semptomlar üzerine haloperidolden daha üstün olduğu gösterilmiştir (112). Plasebo kontrollü çalışmalarda da şizofreninin hem negatif hem de pozitif semptomlarında belirgin bir iyileşme rapor edilmiştir (9). Lieberman ve arkadaşları (70) tarafından, 2005 yılında yapılan CATIE çalışmasında da karşılaştırılan ilaçlar içinde en etkili antipsikotiğin olanzapin olduğu rapor edilmiştir.

Şizofreni hastalarında tedaviyi bırakma oranları çok yüksektir ve bu durum tedavinin etkinliğini olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Olanzapin kullanan hastalarda tedaviyi bırakmanın en önemli nedeni kilo alımıdır (70). Kinon ve arkadaşlarının (60) yapmış olduğu ve olanzapin ile tedavi edilen hastaların 52 haftalık değerlendirilmesinden oluşan retrospektif bir çalışmada, ilk 6 hafta içinde ortaya çıkan hızlı kilo alımının, 38. haftada daha yüksek bir ağırlık platosuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 5-1).

Bizim çalışmamızda 6. hafta sonunda hastaların VKİ değerlerinde anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır. CATIE çalışmasında (70) olanzapin en yüksek kilo alımına neden olan ilaç olarak gösterilmektedir. Atipik antipsikotik ilaçlara bağlı kilo alımının değerlendirildiği bir başka çalışmada yine olanzapin, risperidon, ketiyapin ve haloperidole göre anlamlı bir şekilde daha fazla kilo alımı ile ilişkili bulunmuştur(14). Ancak bizim çalışmamızda ortalama kilo alımı ve vücut kitlesinin %7'sinin üzerinde kilo alım oranı diğer çalışmalardan daha yüksek görünmektedir. Aradaki fark büyük oranda yapılan diğer çalışmaların çoklu ataklar yaşamış olan kronik şizofreni hastaları ile yapılmış olmasından ve bu hastaların geçmişte birçok

antipsikotik tedavi kullanmış olmalarından, diyet kontrollerinin yetersiz olmasından ve kronik mental hastalıkları nedeniyle ortaya çıkan detoriyasyonun beraberinde getirdiği durağan bir hayat yaşıyor olmalarından kaynaklanmaktadır. İlk atak psikotik bozukluk hastaları ile yapılan bir yıl süreli karşılaştırmalı bir çalışmada olanzapin kullanımına bağlı başlangıç vücut ağırlığının %7'sinin üzerinde kilo alımı oranı %91 olarak tespit edilmiştir (104) ve bu bulgular bizim bulgularımıza paralellik göstermektedir.



Şekil 5-1: Olanzapin kullanan hastalarda tedavinin ilk 6 haftasında kilo alım oranına göre ortalama kilo alımı. (Kinon ve arkadaşları, 2005) (60)

“Hızlı Yanıt Grubu” hastaların ortalama BMI değerlerindeki artış “Yavaş Yanıt Grubu” hastalardan belirgin bir şekilde daha yüksektir. Bu durum da kilo alımının etkinlikle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda tedavi esnasında ortaya çıkan kilo alımı etkinlik ile ilişkili bulunmuş, daha fazla kilo alan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği rapor edilmiştir(1,27).

Pozitif belirtili hastaların negatif belirtili hastalara oranla daha büyük oranda tedaviye hızlı bir şekilde yanıt verdiği ve pozitif belirtili hastaların tedavi sürecinde daha çok kilo aldığı yönündeki bulgularımızdan yola çıkarak, hastaların pozitif semptomlarında ve ajitasyonunda ortaya çıkan azalmanın kalori harcamasını azaltarak ve beslenmeyi artırarak kilo alımına neden oluyor olabileceği düşünülebilir. Olanzapin tedavisinin şizofreni hastalarında kalori alımını arttırdığı ve fiziksel aktiviteyi azalttığı, kısa dönemde ortaya çıkan kilo alımının buna bağlı olabileceği belirtilmiştir (44).

Olanzapin kullanmakta olan hastalarda ortaya çıkan semptomatik iyileşmenin kilo alımı ile doğru orantılı olması ve olanzapinin etkinliğinde serotonerjik reseptör blokaj özelliğinin kritik bir öneme sahip olması, serotonerjik etkilerin bu ilaçlara bağlı kilo alımının mekanizmasında da rol oynadığını düşündürmektedir. Olanzapinin 5-HT_{2C} reseptörü üzerinde antagonistik bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (98). Bu reseptörün bloke edilmesi iştahta bir artışı ve kilo alımını da beraberinde getirmektedir. Klasik antipsikotik ilaçlara yanıtız kalan bazı hastaların atipik antipsikotik tedavilere yanıt vermesi de hastalarda altta yatan serotonerjik bir disfonksiyon olabileceğini düşündürmektedir (27). Bu hastalarda serotonerjik blokaja olan bu duyarlılık hem tedaviye yanıtta hem de kilo alımında rol oynuyor olabilir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsi 6 hafta boyunca hastanede yatırılarak tedavi edilmiş ve sabit kalorili diyet ile beslenmişlerdir. Buna rağmen hastaların bir kısmında belirgin kilo alımı görülürken bir kısmında kilo alımının hiç olmaması veya sınırlı olması, 5-HT_{2C} reseptör blokajının neden olduğu iştah arttırıcı etkinin olanzapine bağlı kilo alımını açıklamakta önemli, ancak tek başına yeterli bir mekanizma olmadığını düşündürmektedir.

Olanzapinin histamin H₁ reseptörü üzerine olan affinitesi de kilo alımına neden olabilir. Bir çalışmada H₁ reseptör afinitesinin kilo alımı ile belirgin bir şekilde ilişkili olduğu iddia edilmiştir (66). Bununla birlikte dopamin D₂ reseptöründe azalma sonucu ortaya çıktığı düşünülen '*ödöl eksiklik sendromu*' da kompulsif yeme davranışı ve obeziteyi beraberinde getiriyor olabilir. Olanzapin yapay yollarla D₂ reseptörlerini bloke etmek suretiyle dopaminerjik uyarıyı azaltarak '*ödöl eksiklik sendromu*' na neden oluyor olabilir.

Antipsikotik ilaçlar değişen oranlarda D₂ reseptör blokajı yapmaktadırlar. Aynı zamanda ilaçların bağlandıkları D₂ reseptörlerini işgal etme süreleri ve

intrinsik aktiviteleri de birbirinden farklılık göstermektedir. D₂ reseptörlerinin işgali hem beslenmenin sonlandırılmasını engellemek suretiyle, hem de dopamini D₁ reseptörlerine yönlendirerek beslenmeyi arttırmak suretiyle antipsikotiklere bağlı olarak kilo alımının mekanizmasında rol oynuyor olabilir. Kilo aldırma etkisi en az olduğu düşünülen 2 antipsikotikten biri olan ziprasidonun 5-HT_{2A} reseptörlerine olan affinitesinin D₂ reseptörlerinden 10 kat fazla olması, ve atipik antipsikotik ilaçlar içinde bu oranı en yüksek olan ilaç olması (55), diğer ilaç aripiprazolün ise dopamin reseptörlerine parsiyel agonist etki gösteriyor olması (17) da bu bulgularla uyumlu görünmektedir.

B. Yan Etkiler

Bizim hastalarımızın tamamında 20 mg/gün dozunda olanzapin kullanılmasına rağmen sadece %30 hastada ek antikolinerjik tedaviyi gerektirecek derecede ekstrapiramidal yan etki ortaya çıkmıştır. Yan etkiler nedeni ile tedavinin kesilmesini gerektirecek hasta olmamıştır. Olanzapin ile yapılan ilk prelinik çalışmalarda klasik nöroleptiklere oranla daha düşük seviyede ekstrapiramidal sistem yan etkisine ve parkinsonizme neden olduğu gösterilmiştir (9). Olanzapinin 5-HT_{2A} reseptör blokajı özelliğinin daha az ekstrapiramidal semptoma yol açmasından sorumlu olduğunu biliyoruz. Bulgularımız olanzapinin klasik antipsikotiklere oranla daha az ekstrapiramidal yan etkiye neden olduğu yönündeki geçmiş bulgularla benzerlik göstermektedir (70).

C. Olanzapinin Glukoz ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkileri

Genel populasyon üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kilo alımı ve obezitenin dislipidemi riskini arttırdığını göstermektedir. Obezite ve kilo alımı trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerinde artmayı ve HDL kolesterol seviyelerinde azalmayı beraberinde getirmektedir.

Çalışmamızda tedavi sonrasında total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri anlamlı derecede artış göstermiştir. HDL kolesterol seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası dönemde farklılık göstermemektedir. Farklı antipsikotiklerle tedavi olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada olanzapin kullanan hastaların trigliserit seviyelerinde artış gözlendiği belirtilmiştir. Aynı

zamanda total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde de minimal bir yükselme ve HDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir azalma belirtilmiştir (120). Risperidon ile olanzapinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada da olanzapin kullanan hastaların risperidon kullanan hastalara göre total kolesterol ve trigliserit seviyelerinde belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir (77). Olanzapin ile ziprasidonun karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da olanzapin kullanımı sonrasında total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde anlamlı bir yükselme gösterilmiştir (41).

Lipid profillerinde ortaya çıkan bu değişim, hastalarda tedavi süresince ortaya çıkan kilo alımının ve bel çevresindeki artışın da gösterdiği gibi abdominal yağ birikiminin bir sonucu olarak değerlendirilmelidir. Adipositede ortaya çıkan artışın, dislipideminin önlenabilir en önemli nedeni olduğu bilinmektedir. Trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerindeki artışların birbirinden bağımsız olarak koroner arter hastalıklarının ortaya çıkmasını tetikleyen en önemli faktörler olduğu, hatta diyabet hastalığını tetikleyebileceği, mevcut diyabet hastalığını daha da kötüleştirebileceği bilinmektedir.

Hastalığın doğası gereği dengesiz beslenme ve zayıf diyet kontrolünün olduğu, kullanılan tedaviler nedeni ile durağan bir hayat tarzının mevcut olduğu şizofreni hastalığında antipsikotik tedavi ile birlikte ortaya çıkan bu metabolik yan etkiler de hastaların tedaviye uyumunu olumsuz yönde etkilemektedir. Bununla birlikte diyabet, kalp ve beyin damar hastalıkları, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları, hipertansiyon ve diğer bazı endokrin hastalıklara zemin hazırlamaktadır.

Bizim çalışmamızda hastalarımızda 6 haftalık olanzapin kullanımı sonrasında serum glukoz seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Ancak literatürde, olanzapinin diyabet riskini arttırdığı ve glisemi kontrolünde bozulmalara neden olduğu bildirilmektedir (63,71). Aradaki farkın iki önemli nedeni olabilir. Birincisi, hastalarımızın hepsinin 20-24 yaş grubunda ilk atak psikotik hasta olmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Literatürde bulunan çalışmalar çoğunlukla çoklu ataklarla seyreden ve kronikleşmiş şizofreni hastaları ile yapılan çalışmalardan oluşmaktadır ve bu tür hastaların geçmiş hastalık dönemlerinde çoklu antipsikotik tedaviler kullanmış olmaları kuvvetli bir ihtimaldir. Yukarıdaki çalışmada hastalarda diyabet başlangıç yaşı ortalama $39,8(\pm 12,4)$ olarak belirtilmiştir (63). İkinci önemli sebep ise çalışmamızın kısa süreli bir

Çalışma olmasından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızı destekleyen bir bulgu olarak 6 hafta süreli randomize çift kör kontrollü bir çalışmada da olanzapin kullanımı glisemide anlamlı bir değişlikle ilişkili bulunamamıştır (41). Daha uzun süreli tedavi kullanan hastalarda ve daha ileri yaşlarda olanzapin tedavisinin glisemi kontrolünde bozulmaya yol açıyor olabileceği düşünülmelidir.

Kilo alımı, obezite ve genel anlamıyla yağ dokusunda bir artış, diyabet için belirgin risk faktörleridir. Olanzapin, belirgin bir kilo alımı etkisi sonucunda diyabet riskinde artış ile ilişkili olabilir. Ancak bazı çalışmalarda, en azından bazı olgularda, kilo alımı olmaksızın diyabet ortaya çıkabileceği, olanzapin tedavisinin ardından aniden başlayan diyabet bulgularının tedavinin kesilmesiyle birlikte hızlı bir düzelme gösterdiği ve tedaviye tekrar başlanması ile tekrar diyabetin ortaya çıktığının gösterilmesi (82), olanzapin kullanımının bu bireylerde kilo alımından bağımsız bir şekilde glukoz metabolizmasını bozduğunu düşündürmektedir. Bu duruma ilişkin mekanizmaların açıklanabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hastalarımızda tedavi öncesi dönemde llen HDL kolesterol seviyeleri kontrol grubundan belirgin şekilde yüksek çıkmıştır. 6 haftalık olanzapin tedavisi sonrasında da HDL kolesterol seviyeleri anlamlı bir değişlik göstermemiştir. İlk atak psikotik hastalarda HDL kolesterol yüksekliliği ilgi çekici bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

D.Leptin

Hastalarımızda 6 haftalık olanzapin tedavisinden sonra leptin seviyelerinde anlamlı bir yükselme tespit edilmiştir. Bu yükselme hastalık alttıplerinde veya tedaviden alınan yanıt a göre yapılan sınıflandırmada alt gruplarda farklılık göstermemektedir. Hasta grubunun başlangıç leptin düzeyleri de sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermemektedir. Yapılan diğer çalışmalarda da olanzapin tedavisinin leptin düzeylerinde anlamlı bir artışla ilişkili olduğu belirtilmektedir (52,116).

Peptitlerin hipotalamus üzerindeki etkisi dopamin ve serotonin nörotransmitterleri tarafından düzenlenir. Obez hayvanlarda sinyal yolaklarının herhangi bir yerindeki anormalliğin, hipotalamik monoaminerjik nrotransmisyonda bozulma ile sonuçlanacağı yönündeki düşüncelerden yola

ıkan araştırmacılar, leptin resistant obezitede hipotalamik serotonin ve dopamin aktivitelerinde anormallik olduğunu ve bu anormalliğin hiperfaji ve obeziteye neden olduğunu ve hipotalamik serotonin ve dopamin seviyelerinin düzenlenmesi ile gıda alımının azaltılarak kilo verilebileceğini belirtilmişlerdir (73). Atipik antipsikotik ilaçlar da hipotalamik seviyede dopamin ve serotonin iletimini değiştirerek santral tipte insülin ve leptin rezistansına neden olarak kilo alımına ve metabolik bozukluklara neden oluyor olabilirler.

E.Ghrelin

Hastalarımızda 6 haftalık olanzapin tedavisi sonrasında ghrelin seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit ettik. VKİ ve leptin düzeylerinde ortaya çıkan artış ile ters orantılı olarak ghrelin seviyelerindeki bu azalma bize ghrelinin olanzapine bağlı ortaya çıkan kilo alımı ile nedensel bir ilişkisi bulunmadığını, hatta tersine ortaya çıkan kilo alımını azaltmak için plasma seviyelerini azaltarak bir geribildirim mekanizması gibi işlev görüyor olabileceğini düşündürmektedir. Bulgularımıza benzer bir şekilde, Hosojima ve arkadaşları (52) tarafından yapılan bir çalışmada son 4 hafta içinde her hangi bir tedavi kullanmamış olan 13 şizofreni hastasında olanzapin tedavisi sonrasında serum ghrelin seviyelerinde azalma görülmüş ve bu azalmanın, ghrelinin olanzapine bağlı kilo alımı ve diyabet riskindeki artışta primer olarak rol oynamadığını, hatta bu azalmanın kilo alımına bağlı gelişen bir kompensasyon olduğunu düşündürdüğü rapor edilmiştir. Bizim bulgularımızın aksine Murashito ve arkadaşlarının (80) yaptığı bir çalışmada 7 şizofreni hastasında, 6 aylık olanzapin tedavisi sonrasında plazma ghrelin seviyelerinin anlamlı olarak yükseldiği tespit edilmiştir.

Ghrelin seviyelerinde tedavi ile birlikte azalma tespit edilen gerek bizim çalışmamız, gerekse Hosojima ve arkadaşlarının (52) yaptığı çalışma sırasıyla 6 ve 4 haftalık çalışmalar olup olanzapin kullanımının kısa dönem etkilerini göstermeyi amaçlamaktadır. Her iki çalışmada da hastalar yakın zamanda antipsikotik ilaç kullanımı olmayan metabolik anlamda “temiz” hastalardan seçilmişlerdir. Murashito ve arkadaşlarının (80) alışmasının ise nispeten uzun süreli (6 ay) olması, örneklem sayısının küçük olması (7 hasta) ve hasta alımı sırasında antipsikotik ilaç kullanımının belirtilmemiş olması sonuçların farklı çıkmasına neden olmuş olabilir.

Palik ve arkadaşları (88) çeşitli atipik antipsikotikleri en az 1 yıldır kullanan şizofreni hastalarını sağlıklı kontrollerle kesitsel olarak karşılaştırmış ve hasta grubunda serum ghrelin seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, hastalarda ortaya çıkan kilo alımından ghrelindeki yüksekliğin sorumlu olabileceği belirtilmişlerdir. Ghrelin düzeylerinde ortaya çıkan yükselmenin de antipsikotiklerin monoaminerjik iletimi bozması sonucu ghrelin geribildirim mekanizmalarını bozmasına bağlı olabileceği rapor edilmiştir. Ancak biz hastalarımızda ghrelin seviyelerinin tedaviden bağımsız olarak hastalığın başlangıç aşamasında da kontrollerden daha yüksek olduğunu tespit ettik. Atipik antipsikotik kullanımına bağlı hızlı kilo alımının tedavinin ilk 6 haftasında daha belirgin olduğu ve zamanla kilo alımının azaldığı belirtilmiştir (60). Bizim hastalarımızda da hızlı kilo alımı ile beraber plazma ghrelin seviyelerinde azalma ortaya çıkarak 6. haftanın sonunda kontrol grubu ile benzer seviyeye gerilemiştir. Ancak bu noktada Palik ve arkadaşlarının (88) da belirttiği gibi en az 1 yıldır atipik antipsikotik kullanmakta olan hastalarda ghrelin seviyelerinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olması, ghrelinin şizofreni hastalığının psikopatolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Başlangıçta yüksek olan ghrelin seviyeleri, antipsikotik tedavi ile birlikte ortaya çıkan hızlı kilo alımına bir yanıt olarak hızla gerileyerek normal seviyelere inip, uzun dönemde hızlı kilo alımının durması ile ve belki de antipsikotik tedavilerin neden olduğu reseptör blokajının sonucunda ortaya çıkan upregulasyon ve muhtemelen desensitizasyon sonucunda tekrar yükseliyor olması düşünülebilir. Ghrelinin, hipotalamusta GHS reseptörlerine bağlanarak işlev görmesi, bu reseptöre ghrelin bağlanması sonrası ortaya çıkan yanıtlarda serotonin ve dopaminin düzenleyici rol oynuyor olması, ortak patolojinin temelini oluşturuyor olabilir. Bu durumun aydınlatılabilmesi için ilk atak psikotik bozukluğu olan hastalarda uzun süreli takip çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

F.Kolesistokinin(CCK)

Negatif belirtili hastalarımızda tedavi öncesi CCK octapeptide düzeylerinin pozitif belirtili hastalara oranla daha yüksek görülmesi ilgi çekicidir. Hastalık altgrupları arasında CCK düzeylerini karşılaştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

MSS'de CCK düzeylerinde ortaya çıkan bir yükselmenin, DA salınımı üzerinde inhibitör bir etkisi olduğu düşünülen CCK-2 reseptörleri (28,110) aracılığı ile özellikle prefrontal kortekste DAerjik iletimi azaltarak şizofreni hastalarında görülen bilişsel ve negatif semptomların ortaya çıkmasında bir rol oynuyor olabileceği düşünülebilir.

Şizofreni hastalığı etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir sendromdur. DAerjik sistemde ortaya çıkan bir bozulmanın şizofrenide görülen birçok semptom ile ilişkili görünmesine ve dopaminerjik ve serotonerjik sistem üzerine etkili olan birçok ilacın şizofreni tedavisinde kullanılıyor olmasına rağmen, DAerjik sistemdeki bozulmaya neyin yol açtığı, halen yoğun olarak üzerinde çalışılmakta olan konulardandır. CCK sistemi de birçok psikiyatrik hastalıkta halen üzerinde çalışılan bir sistemdir. Bu sistemde ortaya çıkan bozulmalar şizofreni hastalığında gördüğümüz semptomların bir kısmından, özellikle de negatif semptomlardan sorumlu olabilir. Günümüzde kullandığımız gerek klasik gerekse atipik antipsikotik tedaviler, özellikle serotonin ve DA nörotransmisyonu üzerine etkili oldukları için, CCK sistemindeki bozulmanın yarattığı etkileri tedavi etmekte yetersiz kalıyor olabilirler. Bizim çalışmamızda da tedaviye daha az yanıt veren YYG hastalarımızın başlangıç CCK octapeptide düzeylerini, HYG hastalarımızdan daha yüksek bulmamız bunu destekler niteliktedir.

Özellikle negatif psikotik semptomlarla başvuran hastalarda tedavi öncesi CCK octapeptid düzeylerinin belirlenmesi ve bu değerlerden tedaviye yanıtı öngörmekte faydalanılabilmesi mümkün olabilir, ancak bunun için daha geniş hasta gruplarında yapılacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak insanlarda beslenme davranışı çok karmaşık bir süreçtir ve bu sürecin aydınlatılması için halen birçok çalışmalar devam etmektedir. İnsanoğlunun diğer tüm davranışları gibi beslenme davranışı da MSS tarafından yönetilmektedir. MSS'nin bir hastalığı olan şizofreninin tedavisinde kullanılan antipsikotik tedavilerin değişen oranlarda kilo alımına neden oldukları bir gerçektir. Bu yan etkinin altında yatan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik yapılacak çalışmalar, karmaşık bir süreç olan beslenme davranışının fizyolojisini de anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu sayede, koroner arter hastalıkları, hipertansiyon, diyabet, beyin damar hastalıkları gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlayan obezitenin tedavisine katkıda bulunmak mümkün olacaktır.

SONUÇLAR

1. Olanzapin şizofreninin pozitif ve negatif semptomlarında etkili bir tedavidir.
2. Olanzapin kullanımı belirgin bir kilo alımı ile ilişkilidir.
3. Olanzapin tedavisi düşük oranda ekstrapiramidal sistem yan etkisine neden olmaktadır. Ciddi yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma görülmemiştir.
4. Tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkan kilo alımı tedavinin etkinliği ile ilişkili görünmektedir. Kilo alımı ile hastalığın fizyopatolojisi arasında ortak bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.
5. Altı haftalık olanzapin tedavisi serum trigliserit ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olmaktadır.
6. Açlık kan şekerinde erken dönemde değişiklik olmamaktadır.
7. İlk atak psikotik bozukluk hastalarında tedavi öncesi HDL kolesterol düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.
8. İlk atak psikotik hastalarda tedavi öncesi plazma ghrelin düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur.
9. Olanzapin tedavisi ile birlikte ghrelin düzeylerinde bir azalma ortaya çıkmaktadır.
10. Olanzapin tedavisi ile leptin düzeylerinde artma görülmektedir.
11. Altı haftalık olanzapin tedavisi sonrasında CCK düzeyleri değişmemiştir.
12. Negatif belirtili psikotik hastalarda tedavi öncesi CCK düzeyleri pozitif belirtili hastalara oranla daha yüksektir.
13. Negatif belirtili hastalarda CCK düzeyleri tedavi ile birlikte azalma göstermektedir.
14. İlk atak psikotik bozukluk hastalarında başlangıçta CCK yüksekliği, hastanın tedaviye yanıtının bir öngördürücüsü olabilir, ancak daha geniş bir örneklem sayısı ile uzun süreli bir takip çalışmasına ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ (1999). Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*, 156(11):1686-1696.
2. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Fourth Edition (DSM-IV) Text Revision. Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2000.
3. Andreasen NC (1982). Negative Symptoms in Schizophrenia: Definition and Reliability. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 784 - 788.
4. Andreasen NC, Flaum M, Arndt S (1992). Pozitif ve Negatif Belirtili Sendromları Değerlendirme ve Biyolojik Karışıklıkları. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 3(3):171 - 176.
5. Andreasen NC, Nopoulos P, Schultz S, Miller D, Gupta S, Swayze V, Flaum M (1994). Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia; Past, Present, and Future. *Acta Psychiatr Scand*, 384 (90 Suppl): 51 - 59.
6. Argiles JM, Lopez-Soriano J, Busquets S, Lopez-Soriano FJ (1997). Journey from cachexia to obesity by TNF. *FASEB*. 11: 743-751.
7. Auwerx J, Steals B (1998). Leptin. *Lancet*. 351:737-742.
8. Baskin DG, Figlewicz Lattemann D, Seeley RJ, et al.(1999). Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res* 848:114.
9. Beasley C, Deliva MA, Tamura RN, et al.(1999). Randomised double-blind comparison of the incidence of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia during long-term treatment with olanzapine or haloperidol. *Br J Psychiatry* 174: 23-30.
10. Beasley CM Jr, Sanger T, Satterlee W, et al.(1996). Olanzapine versus placebo: results of a double-blind, fixed dose olanzapine trial. *Psychopharmacology (Berl)* 124:159-167.
11. Beasley CM Jr, Tollefson G, Tran P, et al.(1996). Olanzapine versus placebo and haloperidol: acute phase results of the North American double-blind olanzapine trial. *Neuropsychopharmacology* 14:111-123.
12. Bernstein JG (1987). Induction of obesity by psychotropic drugs. *Ann N Y Acad Sci*, 499:203-215.

13. Berthoud HR, Seeley RJ. Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake. CRC Press LLC, Florida,2000.
14. Bobes J, Rejas J, Garcia-Garcia M, Rico-Villademoros F, Garcia-Portilla MP,Fernandez I, Hernandez G; EIRE Study Group (2003). Weight gain in patients with schizophrenia treated with risperidone,olanzapine, quetiapine or haloperidol: results of the EIRE study. *Schizophr Res* 62:77-88.
15. Bosanac P, Norman T, Burrows G, Beumont P (2005). Serotonergic and dopaminergic systems in anorexia nervosa: a role for atypical antipsychotics? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 39:146-153.
16. Bray GA, Tartaglia LA (2002). Medicinal strategies in the treatment of obesity. *Nature* 404:672.
17. Burris KD,Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, YGVca FD, Molinoff PB.(2002) Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 302:381-389.
18. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, et al.(1999) Olanzapine: pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 37:177-193.
19. Campfield LA (2000). Central mechanisms responsible for the actions OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Front Horm Res.* 26:12-20.
20. Cangiano C, Ceci F, Cascino A, et al.(1992) Eating behavior and adherence to dietary prescriptions in obese adult subjects treated with 5-hydroxytryptophan. *Am J Clin Nutr* 56:86.
21. Ceci F, Cangiano C, Cairella M, et al.(1989) The effects of oral 5-hydroxytryptophan administration on feeding behavior in obese adult female subjects. *J Neural Transm* 76:109.
22. Ceddia RB, William Jr WN, Lima FB, Carpinelli AR, Curi R. (1998). Pivotal role of leptin in insulin effects. *Braz J Med Biol Res.* 31:715-722.
23. Ceylan M.E. Biyolojik Psikiyatri, 1. Cilt: Şizofreni, 2.baskı, İstanbul, 2002
24. Crawley JN, Corwin RL.(1994) Biological actions of cholecystokinin. *Peptides.* 15:731-755.
25. Crow TJ (1980). Positive and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 155 (Suppl 7): 26 - 31.

26. Crow TJ (1985). The Two-Syndrome Concept: Origins and Current Status. *Schizophr Bull*, 11:471-486.
27. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA (2002). Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol*, 22:244-251.
28. Dasgupta S, Li XM, Jansson A, Finnman UB, Matsui T, Rinken A, Arenas E, Agnati LF, Fuxe K. (1996) Regulation of dopamine D2 receptor affinity by cholecystokinin octapeptide in fibroblast cells cotransfected with human CCK-B and D2L receptor cDNAs. *Brain Res Mol Brain Res*. 36:292-299.
29. de Castro JM. (1999) Inheritance of premeal stomach content influences on eating and drinking in free-living humans. *Physiology and Behavior*;66,223-232.
30. Degen L, Matzinger D, Drewe J, Beglinger C.(2001) The effect of cholecystokinin in controlling appetite and food intake in humans. *Peptides* 22: 1265-1269.
31. Devlin MJ, Walsh BT, Guss JL, Kissileff HR, Liddle RA, Petkova E.(1997) Postprandial cholecystokinin release and gastric emptying in patients with bulimia nervosa. *Am J Clin Nutr* 65:114-120.
32. Ellingrod VL, Bishop JR et al. (2007) Leptin and Leptin Receptor Gene Polymorphisms and Increases in Body Mass Index (BMI) from Olanzapine Treatment in Persons with Schizophrenia. *Psychopharmacology Bulletin* Winter;40(1):57-62.
33. Evans KR, Vaccarino FJ.(1990) Amphetamine and morphine-induced feeding: evidence for involvement of reward mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*. 14,2.
34. Ferraro L, O'Connor WT, Li XM, Rimondini R, Beani L, Fuxe K, Tanganelli S. (1996) Evidence for a differential cholecystokinin-B and -A receptor regulation of GABA release in the rat nucleus accumbens mediated via dopaminergic and cholinergic mechanisms. *Neuroscience* 73:941-950.
35. Finck BN, Keley KW, Dantzer R, Johnson RW. (1998). In vivo and in vitro evidence for the involvement of Tumor Necrosis Factor- α in the induction of leptin by lipopolysaccharide. *Endocrinology*. 139: 2278-2283.

36. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom Ea, et al.(2003) A prospective , open-label trial of olanzapine in adolescents with schizophrenia. J Am Acad Chil Adolesc Psychiatry 42: 170-175.
37. Geary N. (2001) Estradiol, CCK and satiation. Peptides. 22:1251-1263.
38. Geraciotti TD, Jr., Liddle RA, Altemus M, Demitrack MA, Gold PW.(1992) Regulation of appetite and cholecystokinin secretion in anorexia nervosa. Am J Psychiatry 149:958-961.
39. Ghijsen WE, Leenders AG, Wiegant VM.(2001) Regulation of cholecystokinin release from central nerve terminals. Peptides. 22(8):1213-1221.
40. Gibbs J, Young RC, Smith GP. (1973) Cholecystokinin decreases food intake in rats. J Comp Physiol Psychol 84: 488-495.
41. Glick ID, Romano SI, Simpson G, et al. Insulin resistance in olanzapine- and ziprasidone-treated patients: results of a double-blind, controlled 6-week trial. Presented at: Annual Meeting of the American Psychiatric Association, May 5-10, 2001. New Orleans, LA
42. Goff DC, Hennen J, Lyoo IK, et al.(2002) Modulation of brain and serum glutamatergic concentrations following a switch from conventional neuroleptics to olanzapine. Biol Psychiatry 51:493-497.
43. Goff DC, Tsai G, Manoach DS, et al (1995). Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. Am J Psychiatry, 152:1213-1215.
44. Gothelf D, Falk B et al.(2002) Weight gain associated with increased food intake and low habitual activity levels in male adolescent schizophrenic inpatients treated with olanzapine. Am J Psychiatry. 159:1055-1057.
45. Guy W. (Ed): ECDEU Assesment Manual for Psychopharmacology. DHEW Publication No. (ADM), Washington, D.C., U.S., 76-338, 1976.
46. Halifeoğlu İ, Üstündağ B, Canatan H. (2000). Multipl fonksiyonlu bir adipoz doku hormonu: leptin. Fırat Tıp Dergisi. 1:67-75.
47. Hellström PM, et al. (2004) Peripheral and central signals in the control of eating in normal, obese and binge-eating human subjects. British Journal of Nutrition. 92, Suppl. 1, S47-S57.
48. Hetherington AW, Ranson SW. (1940) Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. Anat Rec 78:149

49. Hildebrand P, Petrig C, Burckhardt B, Ketterer S, Lengsfeld H, Fleury A, Hadvary P, Beglinger C. (1998) Hydrolysis of dietary fat by pancreatic lipase stimulates cholecystokinin release. *Gastroenterology* 114: 123-129.
50. Himmerich H et al. (2005) Ghrelin plasma levels during psychopharmacological treatment . *Neuropsychobiology* 52:11–16.
51. Hoebel BG, Hernandez L, Schwartz DH, et al.(1989) Microdialysis studies of the brain norepinephrine, serotonin and dopamine release during ingestive behavior: theoretical and clinical implications. *Ann NY Acad Sci* 575:171-180.
52. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Kanai A, Kase A, Uchikado K, Hirayasu Y(2006). Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*. 20(1);75-79.
53. Ivy AC, Janecek HM. (1959) Assay of Jorpes-Mutt secretin and cholecystokinin. *Acta Physiol Scand*. 45:220-230.
54. Kamegai J et al. (2000) Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology* 141:4797–4800.
55. Kane JM, Khanna S, Rajadhyaksha S et al.(2006) Efficacy and tolerability of ziprasidone in patients with treatment resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*. 21:21-28.
56. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Synopsis of Psychiatry* 7th edition, Baltimore, Williams and Wilkins, 1994.
57. Kaplan LM. (1998). Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology*. 115: 997-1001.
58. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al. (1998) 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 155:921-928.
59. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) . The positive and negative syndrom scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 13(2): 261-276.
60. Kinon BJ, Kaiser CJ, Ahmed S et al. (2005) Association between early and rapid weight gain and change in weight over one year of olanzapine therapy in patients with schizophrenia and related disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 25(3):255-258.

61. Kirkham TC, Blundell JE. (1986) Effects of naloxone and naltrexone on the development of satiation measured in the runway: comparisons with d-amphetamine and d-fenfluramine. *Pharmacol Biochem Behav.* 25,123.
62. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. (2001) Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in Endocrinology and Metabolism.*12(3):118-122.
63. Koller EA, Doraiswamy PM.(2002) Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 22: 841-852.
64. Koro C, Fedder DO, L'Italien GL, et al.(2002) An assesment of the independent effects of olanzapine and risperidone exposure on the risk of hyperlipidemia in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 59:1021-1026.
65. Kostakoğlu(Anıl) AE, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A (1999). Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikoloji Dergisi.* 14:23-32.
66. Kroeze WK, Huteisen SJ, Popadak BA, et al. (2003) H1 histamine receptor affinity predicts short term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology.* 28(3):519-526.
67. Leucht S, Busch R, Kissling W, Kane JM. (2007) Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 68(3):352-360.
68. Levine AS, Billington CJ. (1989) Opioids. Are they regulators of feeding? *Ann N.Y. Acad Sci.* 575,209.
69. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, Mulla A, Cearnal L, Veldhuis JD, Flier JS, McCann SM, Gold PW. (1998). Synchronicity of frequently sampled 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci.* 95: 2541-2546.
70. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. (2005) Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Eng J Med* 22;353(12): 1209-1223.
71. Lindenmayer JP, Czobor P. Volavka J. et al. (2003) Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 160: 290-296.

72. Meehan K, Zhang F, David S, et al.(2001) A double-blind randomized comparison of the efficacy and safety of intramuscular injections of olanzapine, lorazepam, or placebo in treating acutely agitated patients diagnosed with bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 21:389-397.
73. Meguid MM, Fetissov SO, Varma M, Sato T, Zhang L, Laviano A, Rossi-Fanelli F.(2000) Hypothalamic dopamine and serotonin in the regulation of food intake. *Nutrition* 16:843-857.
74. Meister B, Ceccatelli S, Hokfelt T, Anden NE, Anden M, Theodorsson E.(1989) Neurotransmitters, neuropeptides and binding sites in the rat mediobasal hypothalamus: effects of monosodium glutamate (MSG) lesions. *Exp Brain Res*;76:343– 68.
75. Melkersson KI, Dahl ML (2003). Relationship between levels of insulin or triglycerides and serum concentrations of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine in patients on treatment with therapeutic doses. *Psychopharmacology*, 170:157-166.
76. Meltzer HY, Li Z, Kaneda Y, Ichikawa J (2003). Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27:1159–1172.
77. Meyer JM.(2002) A retrospective comparison of weight, lipid. and glucose changes between risperidone- and olanzapine-treated inpatients: metabolic outcomes after 1 year. *J Clin Psychiatry* 63: 425-433.
78. Moller HJ (2003). Neuroleptic treatments of negative symptoms in schizophrenic patients. Efficacy problems and methodological difficulties. *Eur Neuropsychopharmacol*, 3(1):1-11
79. Morley JE, Levine AS, Yim GK, Lowy MT.(1983) Opioid modulation of appetite. *Neurosci Biobehav Rev.* 7,281.
80. Murashita M, Kusumi I, Inoue T, Takahashi Y, Hosoda H, Kangawa K, Koyama T (2005). Olanzapine increases plasma ghrelin level in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 30:106-110.
81. Muurahainen NE, Kissileff HR, Lachaussee J, Pi-Sunyer FX. (1991) Effect of a soup preload on reduction of food intake by cholecystokinin in humans. *Am J Physiol.* 260:R672-80.

82. Newcomer JW. (2005) Second-generation (Atypical) antipsychotics and metabolic effects. A comprehensive literature review. *CNS Drugs*. 19 (Suppl.1): 1-93.
83. Noble F, Wank SA, Crawley JN, Bradwejn J, Seroogy Kb, Hamon M, Roques BP. (1999) International Union of Pharmacology XXI. Structure,distrubition and functions of cholecystokinin receptors. *Pharmacol Rev*. 51:745-781.
84. Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH.(1998) Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT2C receptor gene. *Nat Med* 4:1152-1155.
85. Overall JE, Gorham DR.(1962) The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*. 10: 799-812.
86. Özata M. (2001). Leptin, genetik ve moleküler biyoloji. *Aktuel Tıp Dergisi*. 2: 22-29.
87. Öztürk O. Şizofreni, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Yenilenmiş 8. Basım, Medikomat Basım Yayın San. Lt. Sti., Feryal Matbaası , Ankara, 2001.
88. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K (2005). Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 68S1:S60-S64.
89. Rehfeld JF, Hansen HF, Marley PD, Stengaard-Pedersen K. (1985) Molecular forms of cholecystokinin in the brain and the relationship to neuronal gastrins. *Ann NY Acad Sci* 448:11-23.
90. Rehfeld JF, Hansen HF.(1986) Characterization of preprocholecystokinin products in the porcine cerebral cortex. Evidence of different processing pathways. *J Biol Chem*. 261(13):5832-5840.
91. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. (2002) Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polimorphism. *Lancet*. 359(9323):2086-2087.
92. Rolls BJ, Rolls ET, Rowe EA, Sweeney K. (1981) Sensory specific satiety in man. *Physiol Behav*. 27,137.
93. Rolls BJ, Van Duijenvoorde PM, Rowe EA. (1983) Variety in the diet enhances intake in a meal and contributes to the development of obesity in rat. *Physiol Behav*. 31,21.

94. Rolls ET, Rolls JH. (1997) Olfactory sensory-specific satiety in humans. *Physiol Behav.* 61,461.
95. Rolls ET, Sienkiewicz ZJ, Yaxley S. (1989) Hunger modulates the responses to gustatory stimuli of single neurons in the orbitofrontal cortex. *Eur J Neurosci.* 1,53.
96. Salamone JD, Cousins MS, Snyder BJ.(1997) Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 21:341.
97. Sanjuan J, Toirac I, Gonzalez JC, Leal C, Molto MD, Najera C, de Frutos R.(2004) A possible association between the CCK-AR gene and persistent auditory hallucinations in schizophrenia. *European Psychiatry* 19:349-353.
98. Schatzberg AF, Nemeroff CB: *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*, Third Edition. P462-472, 2004
99. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al.(2001) A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 158:131-134.
100. Sinha M. (1997). Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol.* 136: 461-464.
101. Sobhani I, Buyse M, Goiot H, Weber N, Laigneau JP, Henin D, Soul JC & Bado A (2002) Vagal stimulation rapidly increases leptin secretion in human stomach. *Gastroenterology* 122, 259-263.
102. Soykan A. Şizofreni ve Şizo-Affektif Bozukluklarda Akut ve İzleme Dönemi Antipsikotik Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi. Negatif ve Pozitif Belirtiler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D. Uzmanlık Tezi, Ankara, 1992.
103. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications* Second Edition. Cambridge University Press, Cambridge,UK. 2000.
104. Strassnig M, Miewald J, Matcheri K, Ganguli R. (2007) Weight gain in newly diagnosed first-episode psychosis patients and healthy comparisons: One year analysis. *Schizophrenia Research.* 93:90-98.
105. Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. (2000) Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in

- nursing care facilities : a double-blind , randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. Arch Gen Psychiatry 57:968-976.
106. Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. (1986) A twin study of human obesity. Journal of the American Medical Association. 256,51-54.
 107. Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Shiraishi H.(2000) Novel polymorphisms of the human cholecystokinin A receptor gene: An association analysis with schizophrenia. Am J Med Genet 96: 141–145.
 108. Tachikawa H, Harada S, Kawanishi Y, Okubo T, Suzuki T.(2001) Linked polymorphisms (-333G > T and -286A > G) in the promoter region of the CCK- receptor gene may be associated with schizophrenia. Psychiatry Res 103:147–155.
 109. Takaya K et al. (2000) Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. J Clin Endocrinol Metab 85:4908–4911.
 110. Tanganelli S, Fuxe K, Antonelli T, O'Connor WT, Ferraro L.(2001) Cholecystokinin/dopamine/GABA interactions in the nucleus accumbens:biochemical and functional correlates. Peptides 22:1229-1234.
 111. Togo T, Hasegawa K, Miura S, Hosojima H, Kojima K, Shoji M, Kase A, Uchikado H, Iseki E, Kosaka K. (2004) Serum ghrelin concentrations in patients receiving olanzapine or risperidone. Psychopharmacology (Berl) 172: 230–232.
 112. Tollefson GD, Sanger TM.(1997) Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind placebo - and haloperidol - controlled clinical trial with olanzapine. Am J Psychiatry 154: 466-474.
 113. Unger RH. (2000). Leptin physiology: a second look. Regul Peptides 92:87-95.
 114. Vanderhaeghen JJ, Signeau JC, Gepts W (1975). New peptide in the vertebrate CNS reacting with anti-gastrin antibodies. Nature 257:604-605.
 115. Wang GJ, Volkow ND, Logan J et al.(2001) Brain dopamine and obesity. Lancet 357:354-357.
 116. Wang HC, Chen PS et al. (2006) Rapid leptin elevation after initiation of olanzapine? Neuropsychobiology 54(3):182-185.
 117. Wank SA, Pisegna JR, Weerth A.de.(1992) Brain and gastrointestinal cholecystokinin receptor family:structure and functional expression. Proc Natl Acad Sci USA 89:8691-8695.

118. West AR, Galloway MP. (1996) Regulation of serotonin-facilitated dopamine release in vivo: the role of protein kinase A activating transduction mechanisms. *Synapse* 23:20.
119. Williams G, Bing C, Cai XJ et al. (2001) The hypothalamus and the control of energy homeostasis Different circuits, different purposes. *Physiology and Behavior*. 74:683 – 701.
120. Wirsbing DA, Boyd JA, Meng LR, et al. (2002) The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels. *J Clin Psychol* 63: 856-865.
121. Woods SC, Seeley RJ, Porte D Jr, Schwartz MW. (1998). Signal that regulate food intake and energy homeostasis. *Science*. 280: 1378-1383.
122. Wren AM et al. (2000) The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 141:4325–4328.
123. Yüksel N, Antipsikotik ilaçlar, Psikofarmakoloji . Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 69-168, 2003.
124. Zhang JY, Kowal DM, Nawoschik SP, Lou Z, Dunlop J. (2006) Distinct functional profiles of aripiprazole and olanzapine at RNA edited human 5-HT_{2C} receptor isoforms. *14;71(4):521-9*.
125. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 372: 425-432.
126. Zhou Q-Y, Palmiter RD. (1995) Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic and aphagic. *Cell* 83:1197.
127. Zukowska-Grojec Z. (1995). Neuropeptide I: a novel sympathetic stress hormone and more. *Ann N Y Acad Sci*. 771:219-233.

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisince yapılacak olan “İLK ATAK PSİKOTİK BOZUKLUK HASTALARINDA ALTI HAFTALIK OLANZAPİN TEDAVİSİ SONRASINDA ORTAYA ÇIKAN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE BU DEĞİŞİKLİKLERİN TEDAVİ ETKİNLİĞİ İLE İLİŞKİSİ” isimli proje ile ilgili olarak GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi öğretim üyeleri tarafından bilgilendirildim.

Bu araştırmanın amacının bir antipsikotik olan olanzapin kullanımından sonra vücut kitle indeksi (VKİ) ile metabolik değişiklikler arasındaki ilişkiyi araştırmak olduğu bana açıklandı.

Bir sorun olduğu takdirde Dr. Cengiz GÜNEŞ’i arayabilirim. Telefon numarası 0216 5422489’dur.

Çalışmanın başlangıcında ve sonunda metabolik değişkenlerin takibi için damardan kan alınması gerektiğini biliyorum.

Bu çalışma sırasında hastalık belirtilerinin değerlendirilmesi amacıyla benimle ve gerekirse yakınlarıma hastalık belirtileri hakkında konuşulacağını ve bu konuşmaların beni duygusal bakımdan rahatsız edebileceğini biliyorum.

Bu çalışma sırasında hastalık seyrinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için bazı testlerin uygulanacağını biliyorum.

Bu çalışma sırasında hastalığının tedavisiyle ilgili olarak 10 - 20 mg/gün doz aralığında olanzapin etken maddeli antipsikotik ilacı kullanacağımı, ilacın kilo artışına yol açabileceği ve ilaçta bir değişiklik olmayacağını biliyorum.

Benimle ilgili olarak alınan bilginin yalnızca bilimsel amaçlı olarak kullanılacağı ve isimlerin gizli tutulacağı bana anlatıldı. Bu çalışmaya katılmayı kendi isteğimle, gönüllü olarak kabul ediyorum. Eğer istemezsem bu çalışmaya katılmayabileceğimi, daha sonraki görüşmeleri kabul etmeyebileceğimi ve istediğim zaman çalışmadan çıkabileceğimi, ayrıca kendi rızam olsun ya da olmasın araştırmacılar tarafından da çalışmadan çıkarılabileceğimi biliyorum. Bu çalışma ile ilgili bana ve bağlı olduğum kuruma mali yük getirilmeyeceği bana söylendi. Bu çalışmaya katılmam karşılığında ben, tedavi gördüğüm kurum ve kullanılan ilacı üreten firma arasında herhangi bir maddi menfaat olmadığı bana açıklandı.

PROJE ADI: İLK ATAK PSİKOTİK BOZUKLUK HASTALARINDA ALTI HAFTALIK OLANZAPİN TEDAVİSİ SONRASINDA ORTAYA ÇIKAN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE BU DEĞİŞİKLİKLERİN TEDAVİ ETKİNLİĞİ İLE İLİŞKİSİ

Ben; yukarıda okuduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da iletildi. Bu çalışmaya gönüllü olarak kendi rızamla katılmak istiyorum. Bu belgenin bir kopyasını da kendi kayıtlarım için edindim.

Tarih:

Hasta adı-soyadı:.....

İmza:

Adres:.....

Telefon:.....

Hasta yakını veya velisinin adı-soyadı:

İmza:

.....

Araştırmacı adı soyadı:.....

İmza:

Tanıklık eden kurum yetkilisi adı-soyadı

.....

İmza:

EK-2**(PANSS) POZİTİF VE NEGATİF SENDROM ÖLÇEĞİ**

YOK ÇOK AZ HAFİF ORTA ORTA AĞIR ÇOK AĞIR
/AĞIR

POZİTİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ

P1.SANRILAR	1	2	3	4	5	6	7
P2.DÜŞÜNCE DAĞINIKLIĞI	1	2	3	4	5	6	7
P3.VARSANILAR	1	2	3	4	5	6	7
P4.TAŞKINLIK	1	2	3	4	5	6	7
P5.BÜYÜKLÜK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
P6.ŞÜPHECİLİK/KÖTÜLÜK GÖRME	1	2	3	4	5	6	7
P7.DÜŞMANCA TUTUM	1	2	3	4	5	6	7

POZİTİF BELİRTİLER PUANI:

NEGATİF BELİRTİLER ÖLÇEĞİ

N1.DUYGULANIMDA KÜNTLEŞME	1	2	3	4	5	6	7
N2.DUYGUSAL İÇEÇEKİLME	1	2	3	4	5	6	7
N3.İLİŞKİ KURMADA GÜÇLÜK	1	2	3	4	5	6	7
N4.PASİF/KAYITSIZ BİÇİMDE KENDİNİ TOPLUMDAN ÇEKME	1	2	3	4	5	6	7
N5.SOYUT DÜŞÜNME GÜÇLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
N6.KONUŞMANIN KENDİLİĞİNDEN VE AKICI OLMASININ KAYBI	1	2	3	4	5	6	7
N7.STEREOTİPİK DÜŞÜNME	1	2	3	4	5	6	7

NEGATİF BELİRTİLER PUANI:

GENEL PSİKOPATOLOJİ ÖLÇEĞİ

G1.BEDENSEL KAYGI	1	2	3	4	5	6	7
G2.ANKSİYETE	1	2	3	4	5	6	7
G3.SUÇLULUK DUYGULARI	1	2	3	4	5	6	7
G4.GERGİNLİK	1	2	3	4	5	6	7
G5.MANYERİZM VE VÜCUT DURUŞU	1	2	3	4	5	6	7
G6.DEPRESYON	1	2	3	4	5	6	7
G7.MOTOR YAVAŞLAMA	1	2	3	4	5	6	7
G8.İŞBİRLİĞİ KURAMAMA	1	2	3	4	5	6	7
G9.OLAĞANDIŞI DÜŞÜNCE İÇERİĞİ	1	2	3	4	5	6	7
G10.YÖNELİM BOZUKLUĞU	1	2	3	4	5	6	7
G11.DİKKAT AZALMASI	1	2	3	4	5	6	7
G12.YARGILAMA VE İÇGÖRÜ EKSİKLİĞİ	1	2	3	4	5	6	7
G13.İRRADE BOZUKLUĞU	1	2	3	4	5	6	7
G14.DÜRTÜ KONTROLSÜZLÜĞÜ	1	2	3	4	5	6	7
G15.ZİHİNSEL AŞIRI UĞRAŞ	1	2	3	4	5	6	7
G16.AKTİF BİÇİMDE SOSYAL KAÇINMA	1	2	3	4	5	6	7

GENEL PSİKOPATOLOJİ PUANI:

TOPLAM PUAN:

EK-3

KISA PSİKİYATRİK DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

0: Yok 1: Çok hafif 2: Hafif 3: Orta
4: Orta-şiddetli 5: Şiddetli 6: Aşırı derecede şiddetli

1. SOMATİK UĞRAŞLAR: Beden sağlığıyla uğraşma, fiziki hastalıktan korkma, hipokondriyazis	0	1	2	3	4	5	6
2. ANKSİYETE: Hal veya gelecek için aşırı endişe, korku	0	1	2	3	4	5	6
3. DUYGUSAL İÇE KAPANMA: Spontan interaksiyon kaybı, izolasyon, kişiler arası ilişkilerde yetersizlik	0	1	2	3	4	5	6
4. DÜŞÜNCE ÇÖZÜLMESİ: konfü, kopuk, bağlantısız, dezorganize düşünce süreçleri	0	1	2	3	4	5	6
5. SUÇLULUK DUYGULARI: Kendini suçlama, utanma, geçmişteki davranışlardan pişmanlık duyma	0	1	2	3	4	5	6
6. GERGİNLİK: Sinirlilik, aşırı hareketlilik, gerginliğin fizik veya motor belirtileri	0	1	2	3	4	5	6
7. MANİYERİZM VE POSTÜR: Tuhaf, acayip, doğal olmayan motor davranış (tikler dışında)	0	1	2	3	4	5	6
8. GRANDİYOZİTE: Kendisi hakkında abartmalı düşünceler, gurur, olağan dışı güç ve yeteneğe sahip olduğu inancı	0	1	2	3	4	5	6
9. DEPRESİF DUYGUDURUM: Elem, keder, umutsuzluk, kötümserlik	0	1	2	3	4	5	6
10. DÜŞMANCA DAVRANIŞ: Başkaların karşı düşmanlık, kavgacılık, nefret	0	1	2	3	4	5	6
11. KUŞKUCULUK: Güvensizlik, başkalarının kasıtlı olarak kötülük yapacağına inanma	0	1	2	3	4	5	6
12. HALLÜSİNATUAR DAVRANIŞ: Normal dışı, uyaran olmaksızın algılama	0	1	2	3	4	5	6
13. MOTOR YAVAŞLAMA: Yavaşlamış, zayıflamış hareket veya konuşma, beden kuvvetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
14. İŞBİRLİĞİ KURMAMA: Direnç, temkinlilik, otoriteyi reddetme	0	1	2	3	4	5	6
15. OLAĞAN DIŞI DÜŞÜNCELER: Olağan dışı, garip, tuhaf, acayip düşünce kavramı	0	1	2	3	4	5	6
16. DUYGUSAL KÜNTLÜK: Azalmış duygusal ton, duyguların normal şiddetinde azalma	0	1	2	3	4	5	6
17. TAŞKINLIK: Artmış emosyonel ton, ajitasyon, tepkisellikte artma	0	1	2	3	4	5	6
18. DEZORYANTASYON: Konfüzyon veya kişi, yer, zamana ait çağrışımların kaybı	0	1	2	3	4	5	6

KLİNİK GLOBAL İZLENİM ÖLÇEĞİ (CGI)**HASTALIK ŞİDDETİ**

Bu hasta grubu ile olan klinik deneyimlerinize dayanarak, sizce bu kişi ne kadar hasta?

- | | |
|---------------------------|--------------------------|
| 1. Normal, hasta değil | ☐ |
| 2. Hastalık sınırında | ☐ |
| 3. Hafif düzeyde hasta | ☐ |
| 4. Orta düzeyde hasta | ☐ |
| 5. Belirgin düzeyde hasta | ☐ |
| 6. Ağır hasta | ☐ |
| 7. Çok ağır hasta | ☐ |

DÜZELME

Hastanın ilk değerlendirildiğindeki durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?

- | | |
|-----------------------|--------------------------|
| 1. Çok düzeldi | ☐ |
| 2. Oldukça düzeldi | ☐ |
| 3. Biraz düzeldi | ☐ |
| 4. Hiç değişiklik yok | ☐ |
| 5. Biraz kötüleşti | ☐ |
| 6. Oldukça kötüleşti | ☐ |
| 7. Çok kötüleşti | ☐ |

YAN ETKİ ŞİDDETİ

Bu maddeyi sadece ilaç etkisini gözönüne alarak değerlendiriniz. Yan etkiyi en iyi ifade eden seçeneği işaretleyiniz.

- | | |
|--|--------------------------|
| 1. Hiç yok | ☐ |
| 2. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkilemiyor | ☐ |
| 3. Hastanın işlevselliğini önemli derecede etkiliyor | ☐ |
| 4. Terapötik etkinin yararlarını gözardı ettirecek düzeyde etkiliyor | ☐ |